iulian mincu
c.ionescu ~ tîrgoviște

e

e

echilibrul acidobazic

editura științifică și enciclopedică

echilibrul acidobazic

editura ştiinţifică şi enciclopedică, bucureşti, 1978

MOTTO

„Sans la théorie, la pratique n'est
que la routine donnée par l'habitude".

PASTEUR

Cuvînt înainte

Echilibrul acidobazic al organismului este unul dintre cele mai dificile capitole de fiziologie și fiziopatologie. Înțelegerea lui este condiționată de cunoașterea unor procese moleculare și atomice, a unor reacții biochimice în cursul cărora intermediari metabolici eliberează sau fixează ioni de hidrogen, precum și a funcției organelor ce participă în menținerea homeostaziei ionilor de hidrogen. Întrucît reacția acidobazică este dependentă de concentrația ionilor de hidrogen, atît fiziologia cît și patologia acidobazică sînt strîns legate de echilibrul metabolic și electrolitic al organismului. Pentru acest motiv, lucrarea de față completează și continuă problemele abordate în monografia *Stările hiperosmolare*, apărută în Editura științifică în anul 1974.

Deși figurează în programa analitică a învățămîntului universitar și postuniversitar, acest capitol de fiziologie și fiziopatologie rămîne aproape totdeauna neclar în mintea studentului sau a medicului. Lucrul este explicabil dacă ne gîndim că înțelegerea proceselor complexe care asigură homeostazia acidobazică necesită cunoștințe profunde de chimie, biochimie și fiziologie. De obicei, fiecare din aceste discipline medicale abordează capitolul ce-i aparține, lipsind însă sinteza care să permită înțelegerea fenomenelor în complexitatea lor. Aceeași situație o regăsim și în modul în care problema este tratată de diferiți autori în monografiile care abordează acest subiect. Există lucrări care se referă la biochimia sau fiziologia echilibrului acidobazic și altele care se referă la patologia și fiziopatologia acidobazică. Puține lucrări abordează ambele aspecte, așa cum am încercat să realizăm noi în lucrarea de față. Prin acest mod de a trata problema am încercat să satisfacem cerințele izvorîte din caracterul interdisciplinar al temei, oferind în același timp un instrument de lucru studentului în medicină, dornic să înțeleagă un capitol care de-a lungul celor 6 ani de facultate rămîne totdeauna un teren de incertitudini și confuzie.

Pentru a permite o înțelegere logică a echilibrului acidobazic și a tulburărilor acestui echilibru, ca și în *Stările hiperosmolare*, am împărțit lucrarea în două părți: *partea întîi*, în care pe parcursul a 9 capitole sînt expuse datele fundamentale de biochimie și fiziologie implicate în homeostazia acidobazică, insistînd asupra rolului jucat de sistemele tampon ale organismului, precum și de funcția plămînului și rinichiului în menținerea constantă a ionilor de hidrogen în lichidele biologice. O atenție deosebită am acordat capitolului privind terminologia acidobazică, adoptînd definițiile și termenii propuși de comisiile însărcinate cu

această problemă, în cadrul unor manifestări științifice internaționale care au abordat acest subiect.

Pentru interesul practic al problemei, am acordat un spațiu destul de mare capitolului privind investigația echilibrului acidobazic, în care am încercat să prezentăm analitic valoarea fiecărei tehnici de determinare și a fiecărui parametru cercetat, precum și posibilitățile de substituire a unei investigații mai complexe cu metodele mai simple, accesibile tuturor laboratoarelor clinice. Am încercat să selectăm din cele peste 200 nomograme și diagrame propuse, pe acelea care răspund cel mai bine, fie necesității determinării unui parametru acidobazic pe baza unor valori cunoscute, fie încadrării rapide și în același timp corecte a unei tulburări acidobazice, în una dintre cele 8 variante posibile: acidoză metabolică (compensată și decompensată), alcaloză metabolică (compensată și decompensată), acidoză respiratorie (compensată și decompensată) și alcaloză respiratorie (compensată și decompensată).

Partea a doua a lucrării este dedicată analizei sistematice a principalelor tulburări acidobazice întîlnite în practica medicală. Am urmărit ca tratarea acestor capitole să corespundă cît mai mult necesităților practice. În acest sens am insistat asupra diagnosticului și a tratamentului fiecărei tulburări în parte. Munca nu a fost ușoară, întrucît ne-am dat seama că materialul se adresează uneori pediatrului, alteori specialistului în nutriție și boli metabolice, internistului, anestezistului, cardiologului, chirurgului etc.

O sumară trecere în revistă a cuprinsului acestei a doua părți, alcătuită la rîndul ei din 9 capitole, subliniază în modul cel mai pregnant caracterul interdisciplinar al subiectului abordat în această lucrare. Am acordat un spațiu mai întins cetoacidozelor diabetice (capitol tradus în întregime și în limba engleză), tulburare extrem de complexă care cuprinde cel mai variat spectru de modificări: endocrine, metabolice, hidroelectrolitice, hemodinamice și acidobazice, realizînd o furtună biochimică care nu poate fi stăpînită decît printr-o profundă cunoaștere a fiziopatologiei modificărilor și a modului de acțiune a mijloacelor terapeutice eficiente de care dispunem în prezent.

Din imensul material bibliografic pe care l-am consultat am selectat în prima parte a lucrării datele apreciate ca fundamentale pentru înțelegerea evoluției conceptului de echilibru acidobazic, în timp ce în partea a doua am reținut în special datele cele mai noi în ceea ce privește fiziopatologia și mai ales tratamentul tulburărilor acidobazice respective. Întregul material a fost interpretat în lumina experienței clinice personale care a rezultat din cazuistica extrem de bogată a secției de terapie intensivă a Clinicii de nutriție și boli metabolice, în care anual sînt internate aproximativ 600 urgențe metabolice, în care tulburările echilibrului acidobazic reprezintă adeseori elementul esențial. O mare parte din datele sintetizate aici au făcut obiectul unor lucrări comunicate la diferite congrese naționale sau internaționale ori publicate în revistele din țară sau străinătate.

Concepția pe care o expunem în lucrarea de față este sinteza clinică la care a participat direct sau indirect întregul colectiv al Clinicii de nutriție și boli metabolice, căruia îi aducem calde mulțumiri. Aceleași mulțumiri le aducem Editurii științifice și enciclopedice și în special redactorului de carte, Laura Mărgineanu, care a depus eforturi deosebite pentru pregătirea lucrării în vederea apariției.

Nu putem încheia înainte de a aduce omagiul nostru Prof. K.G.M.M. Alberti, șeful Departamentului de Chimie patologică și metabolism uman de la Southampton (Anglia), una din personalitățile marcante pe plan internațional în patologia metabolică, care s-a oferit să prefațeze lucrarea noastră, după ce în prealabil a asigurat rezumatului în limba engleză o ținută lingvistică corespunzătoare. Sîntem convinși că efortul mare depus în optimizarea textului englezesc va fi răsplătit printr-o circulație mai largă a lucrării noastre prin care urmărim să contribuim la creșterea prestigiului internațional al cercetării medicale românești.

AUTORII

Foreword

Acid-base disturbances continue to perplex and confuse physicians. The topic is generally poorly taught in medical schools with a bewildering array of nomograms, charts and formulae. Most of medicine can be reduced to two dimensions but acid-base physiology is three dimensional at least. After confusion as a student, the doctor resorts to learning by rote a few rules of thumb or dogmatic statements. Often these are wrong or at best ill-conceived. Having established this one can ask what chance has the patient with an acid-base disturbance of receiving the best treatment for his condition? The answer is — not much. At best the patient will not be seriously mismanaged and indeed most patients will survive on the principle that most patients recover despite, not because of treatment.

There is thus obviously a great need for a clear and comprehensive work on acid-base physiology and acid-base disturbances. To date few books have fulfilled this need and indeed few authors have attempted to tackle this difficult subject in a comprehensive way. Much has been written about ketoacidosis but rarely has this been put in the context of other acid-base disorders. Rather the acid-base side of ketoacidosis has degenerated into an exchange between authors of verbal slings and arrows on the relative merits or otherwise of alkalinization. Arguments have been pragmatic rather than logical and confusion rests side by side with dangerous dogma.

The present book by Drs. Mincu and Ionescu-Tîrgoviște is remarkable. They cover the theoretical aspects of acid-base in a logical clear and thoughtful way. This is not all, however. Having described the basic problems at the cellular level they give an admirable account of the role of the tissues in the regulation of acid-base. This will be the most helpful part of the book for many readers. We are, after all, physicians dealing with man in his entirety, not just isolated organs, and it is this concept of the interaction of and complex interchanges between tissues, lungs and kidneys that is so important in human physiology and pathophysiology.

Drs. Mincu and Ionescu-Tîrgoviște follow these basic sections with superb clinical descriptions of acid-base disorders in different disease states; again not just a catalogue of signs and symptoms but a rational build up of each disorder, leading inexorably from the physiological foundations to the clinical presentation. Any subject is easier to understand and to remember if written about and explained in this fashion. Many mistakes are made in the clinical setting because

memories of the dogma are incorrect. It is obviously sounder and safer clinical practice to rely on logic and first principles rather than half-memories of an ill-conceived didactic lecture.

Not only are the authors of this treatise clear thinkers, but they also have a breath-taking amount of clinical experience. How many of us can right from first-hand knowledge about 2000 cases of diabetic ketoacidosis or indeed 2000 cases of anything. They have put this clinical experience to good use illustrating their many theoretical discussions with practical examples. Apart from the usefulness of such experience to the individual, it also gives credibility and background to many of the discussions. It is inevitable that one has trust in the opinions of authors who have done and seen and analysed so much themselves, even though one may not agree entirely with every statement.

It is one of the tragedies of modern science that so much depends on time and place rather than purely on intellect, originality and achievement. These are the "techne" (knowledge and ability), "tyche" (fate and destiny), and "kairos" (the right moment proffered by "tyche") of Ancient Greece so elegantly described by Professor Labhart in his Paracelsus Lecture delivered to the European Association for the Study of Diabetes (Diabetologia 14, 1—6, 1978). Drs. Mincu and Ionescu-Tîrgoviște certainly have "techne" but in some ways have been bypassed by "tyche". They have performed many classic studies in diabetic ketoacidosis including long experience of low-dose therapy which was not popularised in Western Europe and the U.S.A. until 1974 and later. They have also done classic studies on potassium balance in uncontrolled diabetics which have been largely ignored. More recently they have reported most important studies on the effects of intensive glucose replacement on ketone body accumulation doing the second phase of therapy of ketoacidosis, and hopefully more attention will be paid to these data.

Rumania has had previous experience of workers being bypassed by "tyche". The classic example is that of Paulesco who had insulin in his hands years before Banting and Best, but publication was delayed by the First World War. Although finally his publication preceded that of Banting and Best it was in a French journal little read by English speaking scientists.

Hopefully Mincu and Ionescu-Tîrgoviște will now meet with "tyche" and hopefully "kairos" is close at hand. Their book certainly deserves to be read by anyone with an interest in basic or clinical aspects of acid-base. It contains a wealth of information, is well-referenced and comprehensive and beautifully clear. The chapter on diabetic ketoacidosis should be of value to beginners and experts in the field alike. The authors are to be congratulated on their achievement.

George Alberti

Prefaţă

Tulburările acidobazice continuă să nedumerească şi să producă confuzie în rîndul medicilor. Subiectul este în general foarte puţin studiat în facultate şi încărcat cu nomograme, scheme şi formule. Cea mai mare parte a medicinii poate fi redusă la două dimensiuni, fiziologia echilibrului acidobazic însă este cel puţin tridimensională. Trecut de etapa confuzională ca student, medicul recurge la înregistrarea pe de rost a cîtorva reguli şi afirmaţii. Adeseori acestea sînt greşite sau, în cel mai bun caz, prost concepute. În această situaţie se pune întrebarea ce şansă are bolnavul cu tulburări acidobazice de a primi tratamentul cel mai adecvat pentru situaţia respectivă? Răspunsul este — nu prea mare. Dacă cei mai mulţi bolnavi supravieţuiesc, aceasta nu se datoreşte tratamentului aplicat.

În lumina celor arătate necesitatea unei tratări clare şi accesibile a fiziologiei şi patologiei acidobazice devine evidentă. Pînă în prezent foarte puţine lucrări au reuşit să abordeze acest capitol într-o formă inteligibilă. S-a scris mult despre cetoacidoză, dar rareori ea a fost tratată în context cu alte tulburări acidobazice. Mai mult, problematica cetoacidozei s-a transformat într-o dispută privind valoarea tratamentului alcalinizant sau a altor aspecte. Argumentele aduse sînt mai mult pragmatice decît logice, lăsînd în urmă confuzie şi dogme periculoase.

Lucrarea prezentată de doctorii Mincu şi Ionescu-Tîrgovişte este remarcabilă. Ei abordează aspectele teoretice ale echilibrului acidobazic într-un mod limpede şi logic. Aceasta însă nu este totul. După descrierea problemelor fundamentale la nivel celular, ei abordează în mod elegant rolul ţesuturilor în reglarea acidobazică. Pentru mulţi cititori, aceasta poate fi cea mai utilă parte a lucrării. Înainte de toate, noi sîntem medici care avem de a face cu individul în întregime, nu cu organe izolate, astfel încît ceea ce este important în fiziologia şi fiziopatologia umană este interacţiunea şi schimburile dintre ţesuturi.

Autorii, Mincu şi Ionescu-Tîrgovişte, tratează aceste secţiuni de bază cu o descriere clinică excepţională a tulburărilor acidobazice în diferite situaţii patologice; nu este vorba de o catalogare a semnelor şi simptomelor, ci de o construcţie raţională a fiecărei tulburări care duce inevitabil de la fundamentarea fiziologică la prezentarea clinică. Orice subiect este mai uşor înţeles şi reţinut dacă este tratat şi explicat în acest mod. Numeroase greşeli se fac în clinică datorită unor dogme greşite. Este mult mai sigur şi mai corect ca practica medicală să se bazeze pe principii logice, şi nu pe o lectură didactică prost concepută.

Autorii acestei lucrări au nu numai o gîndire clară, dar şi o bogată experienţă clinică. Cîţi dintre noi se pot referi la tratamentul a 2000 de cetoacidoze, ori la

2000 de cazuri de altă natură? Ei au îmbinat această experiență clinică cu discuțiile teoretice și exemplele practice. Pe lîngă experiența personală, ei creează o bază largă pentru numeroase discuții. Este evident că te poți încrede în opiniile unor autori care au văzut și analizat atîtea cazuri personale, chiar dacă unii nu vor fi în întregime de acord cu afirmațiile lor.

Este una din tragediile științei moderne că ea depinde mai mult de timp și loc decît de intelect, originalitate și realizare. Acestea sînt *techne* (cunoaștere și abilitate), *tyche* (soartă și destin) și *kairos* (momentul potrivit oferit de *tyche*) ale Greciei antice, atît de elegant descrise de profesorul Labhart în Paracelsus Lecture susținută la Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (Diabetologia, 14, 1—6, 1978). Doctorii Mincu și Ionescu-Tîrgoviște desigur că au „tychne", dar în unele privințe sînt ocoliți de „tyche". Ei au efectuat numeroase studii clasice în cetoacidoza diabetică incluzînd o experiență îndelungată cu tratamentul insulinic în doză mică, procedeu care nu a fost popular în Europa de vest și S.U.A. pînă în 1974. Ei au efectuat, de asemenea, studii clasice asupra bilanțului potasic în diabetul decompensat, necunoscute de mulți cercetători. Mai recent, ei au comunicat studii importante privind efectele aportului intensiv de glucoză asupra cetogenezei în a doua parte a tratamentului cetoacidozei, aspect căruia trebuie să i se acorde o atenție mai mare.

România are o experiență anterioară de cercetători nedreptățiți de "tyche". Exemplul clasic este acela al lui Paulescu care a avut insulina în mîinile lui cu ani de zile înaintea lui Banting și Best, dar publicarea rezultatelor sale a fost întîrziată de primul război mondial. Deși în final publicațiile sale au precedat pe cea a lui Banting și Best, aceasta a fost făcută într-o revistă franceză puțin consultată de cercetătorii de limbă engleză.

Sperăm că Mincu și Ionescu-Tîrgoviște se vor întîlni de astă dată cu "tyche" și sperăm, de asemenea, că vor avea la îndemînă pe "kairos". Lucrarea lor merită a fi citită de toți cei interesați în aspectele fundamentale și clinice ale echilibrului acidobazic. Ea conține o bogăție de informații, este bine documentată, logică și deosebit de clară. Capitolul privind cetoacidoza diabetică este valoros, atît pentru începători, cît și pentru experții ce lucrează în acest domeniu. Autorii trebuie felicitați pentru realizarea lor.

Prof. K.G.M.M. Alberti

Prescurtări folosite în text

AC – Anhidraza carbonică
ACTH – Hormonul adrenocorticotrop hipofizar
AGL – Acizi grași liberi
a_{H+} – Activitatea ionului hidrogen
ATP – Adenozin trifosfat
BE – Baze exces
$c[H^+]$ – Concentrația ionului hidrogen
CDO – Curba de disociere a oxihemoglobinei
DPG – Difosfoglicerat
CPT – Capacitatea pulmonară totală
CV – Capacitatea vitală
DOCA – Dezoxicorticosteron
DPN – Difosfonucleotid
e.c. – extracelular
E.M. – Ciclul Embden-Meyerhoff
Hb. – Hemoglobină
Hb. R. – Hemoglobină redusă
HGM – Hidroximetil-glutaril
i.c. – intracelular
LCR – Lichidul cefalorahidian
LDH – Lacticdehidrogenază
LH – Hormonul de luteinizare
NAD – Nicotin-adenin-dinucleotid
PAH – Acid para-amino-hipuric
Pr. – Proteinele plasmatice
SM – Spațiul mort fiziologic
STH – Hormonul somatotrop hipofizar
THAM – Tris-hidroxi-metil aminometan
TSH – Hormonul tireotrop hipofizar
V – Volumul rezidual
VC – Volumul (respirator) curent
VEMS – Volumul expirator maxim pe secundă
VER – Volumul expirator de rezervă
VIR – Volumul inspirator de rezervă

Cuprins

Partea întîi

1. Principiile fundamentale ale echilibrelor fizico-chimice implicate în reacţiile acidobazice

1. Introducere 29
2. Proprietăţile moleculei de apă 30
3. Disocierea electroliţilor 33
4. Principiile fizice ale schimburilor gazoase 33

a) Difuziunea gazelor 34
b) Presiunea gazelor 34
c) Presiunea gazelor dizolvate în apă 34
d) Relaţia dintre presiune şi volum (legea lui Boyle) 34
e) Relaţia temperatură — volumul gazului (legea lui Gay-Lussac sau legea lui Charles) 34
f) Presiunea vaporilor de apă 34
g) Solubilitatea gazelor în apă (legea lui Henry) 34
h) Presiunea parţială a gazelor (legea lui Dalton) 35
i) Difuziunea gazelor prin lichide 36
j) Coeficientul de difuziune 36
k) Difuziunea gazelor prin ţesuturi 37

2. Acizi, baze, sisteme tampon

1. Introducere 38
2. Teoria protonică a lui Brønsted-Lowry 38
3. Legea acţiunii maselor 39
4. Tăria acizilor şi a bazelor 40
5. Neutralitate, aciditate şi alcalinitate 42
6. Poliacizii sau acizii poliprotici 43
7. Relaţia Henderson-Hasselbalch 43
8. Soluţii tampon 45
9. Aciditate actuală, aciditate titrabilă, baze tampon 46
10. Modalităţi de exprimare a echilibrului acidobazic 47
11. Sistemele acidobazice biologice complexe 48

3. Homeostazia acidobazică

1. Introducere 50
2. Reacţia acidobazică a organismului 51
   a) În lichidul extracelular 51
   b) În lichidul intracelular 51
   c) În condiţii patologice 52
   d) În unele sectoare limitate ale organismului 53
3. Producţia de acizi în organism 53
   a) În condiţii fiziologice 53
   b) În condiţii patologice 56
4. Intervenţia glandelor endocrine în echilibrul acidobazic 56
   a) Pancreasul 56
   b) Corticosuprarenala 56
   c) Glandele paratiroide 56
   d) Alţi hormoni 57
5. Rolul tubului digestiv şi al glandelor anexe în echilibrul acidobazic 57
   a) Secreţia gastrică 57
   b) Secreţia pancreatică, biliară şi intestinală 58
   c) Eliminarea de baze actuale sau potenţiale prin scaun 58
   d) Rolul ficatului 58

4. Sistemele tampon ale organismului

1. Introducere 60
2. Acţiunea tampon şi valoarea tampon 61
3. Soluţiile cu amestecuri de sisteme tampon 62
4. Tamponarea acizilor şi bazelor în organism 63
5. Sistemele tampon extracelulare 65
   a) Sistemul bicarbonatului (H_2CO_3/HCO_3^-) 66
   b) Sistemul fosfaţilor ($H_2PO_4^-/HPO_4^=$) 66
   c) Proteinele 66
   d) Hemoglobina 67
6. Sistemele tampon intracelulare 67
7. Bicarbonatul ca sistem tampon 68
8. Proteinele ca sistem tampon 71
9. Hemoglobina ca sistem tampon 73

5. Rolul plămînului în homeostazia acidobazică

1. Introducere 75
2. Compoziţia aerului alveolar 75

3. Mărimi funcţionale ale respiraţiei 77
4. Structurile implicate în reglarea respiraţiei 78
5. Reglarea chimică a respiraţiei 79
a) Rolul CO_2 80
b) Rolul pH-ului sanguin 81
c) Rolul pO_2 82
d) Rolul $[HCO_3^-]$ 82
e) Modificările simultane ale pH, pCO_2, pO_2 şi $[HCO_3^-]$ 83
6. Transportul CO_2 din ţesuturi în plămîni 83
7. Interferenţa transportului de O_2 şi CO_2 de către hemoglobină 86
8. Compensarea respiratorie pentru acidoza şi alcaloza metabolică 87
a) Alcaloza metabolică 88
b) Acidoza metabolică 88

6. Reglarea renală a echilibrului acidobazic

1. Introducere 90
2. Eliminarea ionilor H^+ 90
3. Rolul anhidrazei carbonice 92
4. Reabsorbţia bicarbonatului 92
5. Factorii care influenţează reabsorbţia de bicarbonat 94
6. Eliminarea de H^+ cu tampoanele urinare 95
7. Eliminarea de ioni H^+ ca aciditate titrabilă 97
8. Eliminarea de ioni H^+ sub formă de HN_4^+ 98
9. Rolul NH_3 în producţia de amoniu 100
10. Sursele renale de NH_3 101
11. Enzimele implicate în formarea de NH_3 103
12. Mecanismul şi topografia acidifierii urinare 105
13. Modificările metabolice renale în tulburarea echilibrului acidobazic 107

7. Efectele tulburărilor echilibrului acidobazic

1. Introducere 109
2. Influenţa pH-ului asupra activităţii enzimatice 110
3. Influenţa pH-ului asupra metabolismului celular 111
4. Influenţa pH-ului asupra contractilităţii miocardice 112
5. Relaţia pH-ului cu fenomenele electrice şi excitabilitatea miocardică 113
6. Influenţa tulburărilor acidobazice asupra vaselor 114
7. Influenţa echilibrului acidobazic asupra sistemului nervos 116

8. Influența concentrației ionilor [H^+] asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei 117
9. Influența concentrației ionilor [H^+] asupra metabolismului electroliților 119

8. Metabolismul potasiului în relație cu echilibrul acidobazic

1. Introducere 121
2. Cantitatea totală de potasiu și repartiția lui în organism 121
3. Rolul potasiului în organism 123
4. Bilanțul potasiului în organism 124
5. Relația eliminării potasiului cu echilibrul acidobazic 126
6. Concentrația plasmatică a potasiului în raport cu echilibrul acidobazic 127
7. Controlul homeostaziei potasiului 130
8. Hiperpotasemiile 130
9. Hipopotasemiile 133

9. Investigarea echilibrului acidobazic

1. Introducere 139
2. Terminologia folosită în investigarea acidobazică 140
3. Parametrii fundamentali de definire ai echilibrului acidobazic 141
4. Determinarea pH-ului unui lichid biologic 142
5. Bicarbonatul plasmatic, $[HCO_3^-]_p$ sau „rezerva alcalină“ 146
6. Presiunea parțială a CO_2 148
7. Conceptul bazelor tampon și al bazelor exces 149
8. Investigația ASTRUP 153
9. Diagrama pH bicarbonat 156
10. Diagrama pH-log pCO_2 158
11. Diagnosticul computerizat al tulburărilor acidobazice 159
12. Recoltarea sîngelui pentru investigația acidobazică 160

Partea a doua

10. Definirea și clasificarea tulburărilor acidobazice

1. Introducere 165
2. Criteriile de definire a tulburărilor acidobazice 165

8. Influenţa concentraţiei ionilor [H^+] asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei 117
9. Influenţa concentraţiei ionilor [H^+] asupra metabolismului electroliţilor 119

8. Metabolismul potasiului în relaţie cu echilibrul acidobazic

1. Introducere 121
2. Cantitatea totală de potasiu şi repartiţia lui în organism 121
3. Rolul potasiului în organism 123
4. Bilanţul potasiului în organism 124
5. Relaţia eliminării potasiului cu echilibrul acidobazic 126
6. Concentraţia plasmatică a potasiului în raport cu echilibrul acidobazic 127
7. Controlul homeostaziei potasiului 130
8. Hiperpotasemiile 130
9. Hipopotasemiile 133

9. Investigarea echilibrului acidobazic

1. Introducere 139
2. Terminologia folosită în investigarea acidobazică 140
3. Parametrii fundamentali de definire ai echilibrului acidobazic 141
4. Determinarea pH-ului unui lichid biologic 142
5. Bicarbonatul plasmatic, $[HCO_3^-]_p$ sau „rezerva alcalină“ 146
6. Presiunea parţială a CO_2 148
7. Conceptul bazelor tampon şi al bazelor exces 149
8. Investigaţia ASTRUP 153
9. Diagrama pH bicarbonat 156
10. Diagrama pH-log pCO_2 158
11. Diagnosticul computerizat al tulburărilor acidobazice 159
12. Recoltarea sîngelui pentru investigaţia acidobazică 160

Partea a doua

10. Definirea şi clasificarea tulburărilor acidobazice

..... 165
1. Introducere 165
2. Criteriile de definire a tulburărilor acidobazice .....

3. Acidoză și alcaloză, acidemie și alcalemie 167
4. Tulburări acidobazice simple și mixte 168
5. Tulburări acidobazice compensate, decompensate și necompensate 169
6. Tulburările acidobazice de origine metabolică (nerespiratorie) 172
a) Acidoza metabolică 172
b) Alcaloza metabolică 172
7. Tulburările acidobazice de origine respiratorie (gazoasă) 172
a) Acidoza respiratorie 172
b) Alcaloza respiratorie 173
8. Clasificarea tulburărilor acidobazice în raport cu mărimea lor 173

11. Acidozele metabolice nediabetice, nerenale și nelactice

1. Introducere 175
2. Cetoacidozele nediabetice 175
a) Cetoacidoza din post 177
b) Cetoacidoza nou-născutului 179
c) Vărsăturile acetonemice ale copilului 179
d) Vărsăturile incoercibile 179
e) Cetoacidoza din stres 179
f) Cetoacidoza alcoolică 179
g) Cetoza hipoglicemică 180
h) Erori înnăscute de metabolism 180
3. Acidozele metabolice din intoxicații 180
a) Intoxicația sau supradozarea de clorură de amoniu 180
b) Intoxicația cu alcool metilic (metanol) 181
c) Intoxicația cu etilenglicol (antigel) 182
d) Intoxicația cu salicilați 182
4. Acidoza metabolică din alimentația parenterală 184
5. Acidoza din transfuziile de sînge conservat 185
6. Acidoza din pierderile de baze 186
a) Acidoza din diaree 186
b) Fistulele digestive 186
c) Ureterosigmoidostomia 186
7. Acidoza diluțională 187
8. Acidozele metabolice din erorile înnăscute de metabolism 187
a) Tulburări în metabolismul glucidic 187
b) Tulburări ale metabolismului lipidic 189
c) Tulburări în metabolismul aminoacizilor 189
9. Principii de tratament în acidozele metabolice 192

12. Cetoacidozele diabetice

1. Introducere 196
2. Clasificarea cetoacidozelor diabetice 196
3. Cauzele declanșante ale cetoacidozelor 198
4. Tabloul clinic al cetoacidozelor 199
5. Fiziopatologia cetoacidozelor diabetice 200
6. Cetogeneza din diabetul zaharat decompensat 202
7. Acidoza metabolică din diabetul zaharat decompensat 205
8. Tabloul biologic al cetoacidozelor 207
9. Metabolismul potasiului în cetoacidoza diabetică 209
10. Tratamentul cu insulină în cetoacidozele diabetice 211
11. Acoperirea deficitului hidroelectrolitic și de baze tampon 215
12. Rolul soluțiilor glucozate în tratamentul cetoacidozelor 218
13. Conduita practică în cetoacidozele severe 221
14. Complicațiile și prognosticul cetoacidozelor diabetice 222

13. Acidozele lactice

1. Introducere 224
2. Semnificația biochimică a lactatului 225
3. Producția de acid lactic în organism 227
4. Utilizarea și eliminarea lactatului 228
5. Dozarea și valorile normale ale lactatului și piruvatului 230
6. Definirea hiperlactatemiilor și a acidozelor lactice 231

a) Hiperlactatemia 231
b) Acidozele lactice 232

7. Clasificarea acidozelor lactice 232
8. Acidozele lactice nediabetice 233

a) Agresiunile acute însoțite de șoc 234
b) Hepatopatiile acute și cirozele hepatice 234
c) Intoxicația alcoolică 234
d) Leucemiile și alte neoplazii 235
e) Enzimopatii congenitale 235
f) Acidozele lactice „esențiale“ 235

9. Acidozele lactice diabetice 236
10. Tabloul clinic al acidozei lactice 237
11. Tabloul biologic al acidozei lactice 238
12. Evoluție, complicații, prognostic 239
13. Tratamentul acidozei lactice 239

14. Acidoza metabolică din insuficiența renală cronică

1. Introducere 242
2. Frecvența 243
3. Manifestările clinice 247
4. Modificările parametrilor acidobazici 248
5. Relația acidozei cu funcția renală 249
6. Mecanismul de apariție a acidozei din insuficiența renală cronică 251
7. Tratamentul acidozei din insuficiența renală 254

15. Acidoza tubulară renală

1. Introducere 256
2. Clasificare 258
3. Diagnosticul de acidoză tubulară renală 260
4. Acidoza tubulară primitivă distală (tip I) 262
5. Acidoza tubulară primitivă proximală (tip II) simplă 265
6. Acidoza tubulară primitivă proximală cu tulburări complexe de transport tubular 266

a) Sindromul Fanconi 266
b) Sindromul Lowe 267
c) Sindromul Lignac 267
d) Boala Wilson 268

7. Acidozele tubulare (proximale și distale) secundare 268

a) Cauzele toxice 268
b) Leziuni tubulare din afecțiunile renale 269
c) Leziuni tubulare din bolile de sistem 269
d) Cauzele metabolice 269
e) Alte cauze 269

8. Acidozele tubulare (proximale și distale) funcționale 270

a) Hiperparatiroidismul 270
b) Insuficiența corticosuprarenală 270
c) Hipopotasemia 271
d) Postul prelungit 271
e) Acidoza tranzitorie a nou-născutului 271

16. Acidoza respiratorie

1. Introducere 273
2. Insuficiența respiratorie 273

3. Cauzele hipoventilației alveolare 275
a) Bolile pulmonare 276
b) Afecțiunile cutiei toracice 276
c) Alterarea mecanismului central 277
d) Interceptarea conducerii nervoase și neuromusculare 278
4. Mecanismul acidozei din insuficiența respiratorie 279
5. Compensarea renală a acidozei respiratorii cronice 281
6. Controlul respirator al acidozei gazoase 284
7. Tabloul biologic al bolnavilor cu acidoză respiratorie cronică 285
8. Fiziopatologia tabloului clinic 287
9. Tratamentul acidozei din insuficiența respiratorie cronică 289

17. Alcaloza respiratorie

1. Introducere 291
2. Hiperventilația 292
3. Cauzele hiperventilației și alcalozei respiratorii 293
a) Hiperventilația prin hipoxemie de origine pulmonară 294
b) Hipoventilația prin hipoxemie de origine extrapulmonară 296
c) Hiperventilația din acidozele metabolice 299
d) Hiperventilația de origine centrală 300
e) Hiperventilația indusă 301
4. Fiziopatologia alcalozei din hiperventilația alveolară 302
a) Schimburile ionice între spațiile i.c./e.c. 302
b) Hiperproducția de acid lactic 303
c) Eliminarea renală crescută de HCO_3^- 303
5. Tabloul biologic al alcalozei respiratorii 304
6. Tabloul clinic al alcalozei respiratorii 306
7. Tratamentul alcalozei respiratorii 308

18. Alcaloza metabolică

1. Introducere 309
2. Mecanismele de reglare ce intervin în alcaloza metabolică 309
a) Reglarea imediată 310
b) Reglarea renală 310
c) Reglarea respiratorie 312
3. Clasificarea etiopatogenetică a alcalozelor metabolice 313
4. Alcalozele metabolice produse prin aport excesiv exogen de baze 314
a) Ingestia de alcaline 314
b) Perfuzia i.v. de bicarbonat 314

c) Perfuzia de plasmă, transfuzia masivă de sînge citratat 315
d) Dializa extrarenală 315
5. Alcalozele metabolice prin aport crescut de baze de origine endogenă 315
a) Afecţiunile osteolitice 315
b) Corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii 315
c) Alcaloza metabolică postacidotică 316
6. Alcalozele metabolice apărute prin producţie renală crescută de HCO_3^- 316
a) Excesul de mineralocorticosteroizi 316
b) Depleţia de potasiu 317
7. Alcaloza metabolică produsă prin pierderi ale ionilor H^+ 319
a) Vărsăturile 320
b) Aspiraţia gastrică 322
8. Alcaloza metabolică produsă prin contracţia spaţiului extracelular 322
a) Tratamentul diuretic 322
b) Alte deshidratări hipertone 323
9. Fiziopatologia tabloului clinic şi biologic 324
10. Tratamentul alcalozei metabolice 327
Anexa 1. Unităţile internaţionale pentru valorile biochimice 330
Anexa 2. Concentraţia ionilor H^+ în nEq/l, la diferite valori de pH 331
Bibliografie 333
Indice 397
Summary 407
Contents 439

Partea întîi

Partea întîi

1

Principiile fundamentale ale echilibrelor fizico-chimice implicate în reacţiile acidobazice

1. Introducere

Echilibrul acidobazic este rezultanta unor procese complexe strîns legate de homeostazia gazelor sanguine (CO_2, O_2) şi de compoziţia electrolitică a organismului, în special K^+, Na^+, Cl^- (fig. 1). Mai mult decît în alte capitole de fiziologie, înţelegerea mecanismelor fundamentale de care depinde reacţia acidobazică a diferitelor sectoare hidroosmolare ale corpului uman necesită cunoaşterea principiilor fizico-chimice de care depinde în ultimă in-

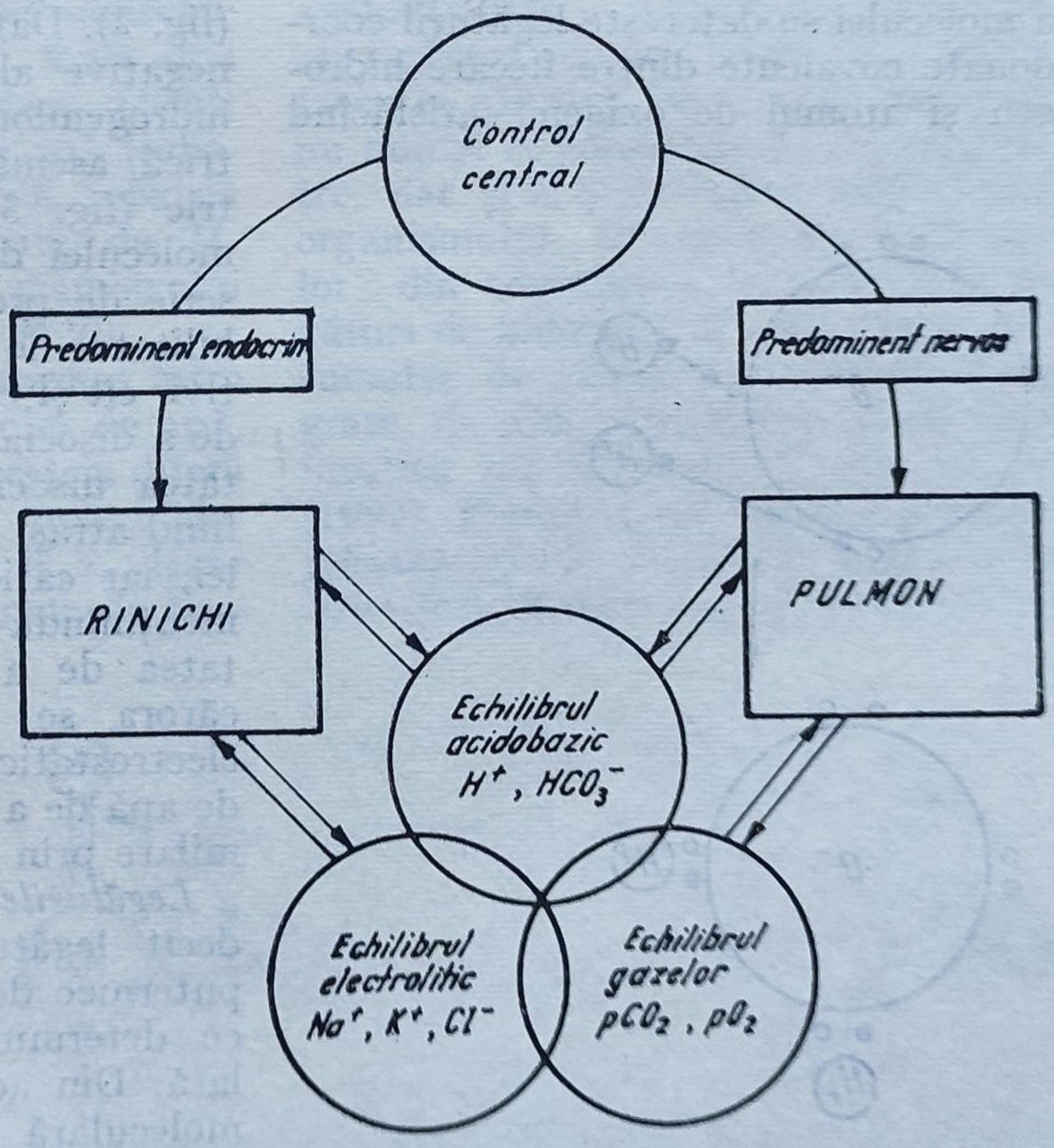


Fig. 1 — *Relaţia dintre procesele ce asigură homeostazia acido-bazică, hidroelectrolitică şi a gazelor sanguine.*

stanță concentrația în aceste sectoare a ionilor H^+, HCO_3^-, Na^+, K^+, Cl^-, precum și presiunea parțială a CO_2 și O_2.

Dintre produșii finali stabili ai organismului, care nu mai pot fi utilizați în scop energetic, trei molecule mici prezintă o importanță cu totul particulară pentru echilibrul acidobazic, și anume: H_2O, CO_2 și NH_3. În timp ce NH_3 și CO_2 sînt molecule aflate în stare *gazoasă* și se supun legilor fizico-chimice ale schimburilor gazoase, H_2O este o moleculă care în organism se află în stare *lichidă*. Proprietățile cu totul particulare ale apei îi conferă privilegiul de a fi mediul general și indispensabil al tuturor proceselor care caracterizează viața. Reacțiile chimice, concentrația electrolitică, schimburile gazoase, adică toate procesele ce participă la menținerea echilibrului acidobazic, sînt indisolubil legate de prezența apei, nu numai ca mediu general, dar și ca participare directă și activă în aceste procese.

2. Proprietățile moleculei de apă (730, 988, 1092, 1166, 1221, 1222)

Molecula de apă este compusă din 2 volume de hidrogen și 1 volum de oxigen (H_2O). Stabilitatea remarcabilă a moleculei se datorește legăturii coordonate covalente dintre fiecare hidrogen și atomul de oxigen, satisfăcînd tendința de combinare a celor 3 atomi (730). La legăturile dintre ei, atît H cît și O participă cu cîte un electron (fig. 2). Datorită repartizării sarcinilor negative ale oxigenului și pozitive ale hidrogenilor, molecula apare asimetrică, asemănîndu-se cu un dipol electric (fig. 3). Caracterul de dipol al moleculei de apă (1092) îi conferă o serie de proprietăți particulare: posibilitatea de a se uni atît cu ionii pozitivi, cît și cu cei negativi; capacitatea de a disocia în ioni H^+ și OH^-; facilitatea disociației electroliților, anionii fiind atrași de zona pozitivă a moleculei, iar cationii, de zona ei negativă, menținîndu-i astfel la distanță; proprietatea de a „hidrata" ionii, în jurul cărora se dispun datorită atracției electrostatice; proprietatea moleculei de apă de a se uni cu alte molecule similare prin legături de hidrogen.

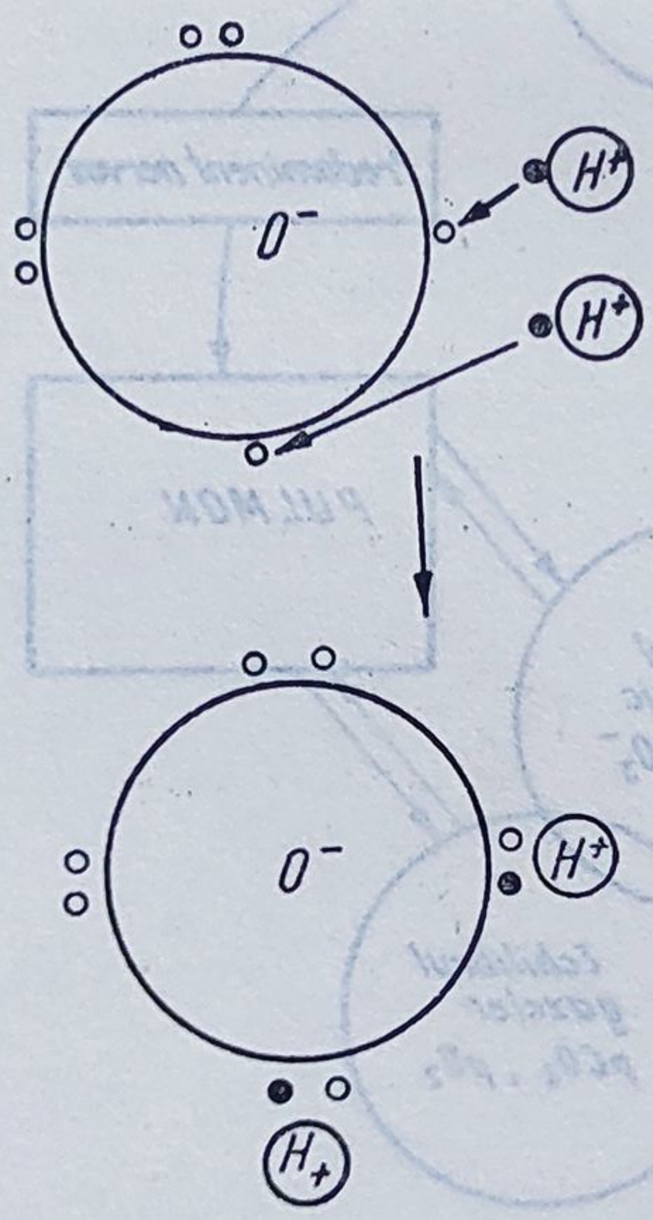


Fig. 2 — *Structura moleculei de apă.*

Legăturile de hidrogen, deși mai slabe decît legăturile covalente, sînt mai puternice decît forțele van der Waals ce determină coeziunea intermoleculară. Din acest motiv, atracția intermoleculară este foarte mare, întrucît fiecare moleculă are tendința de a forma 4 legături de H cu alte molecule

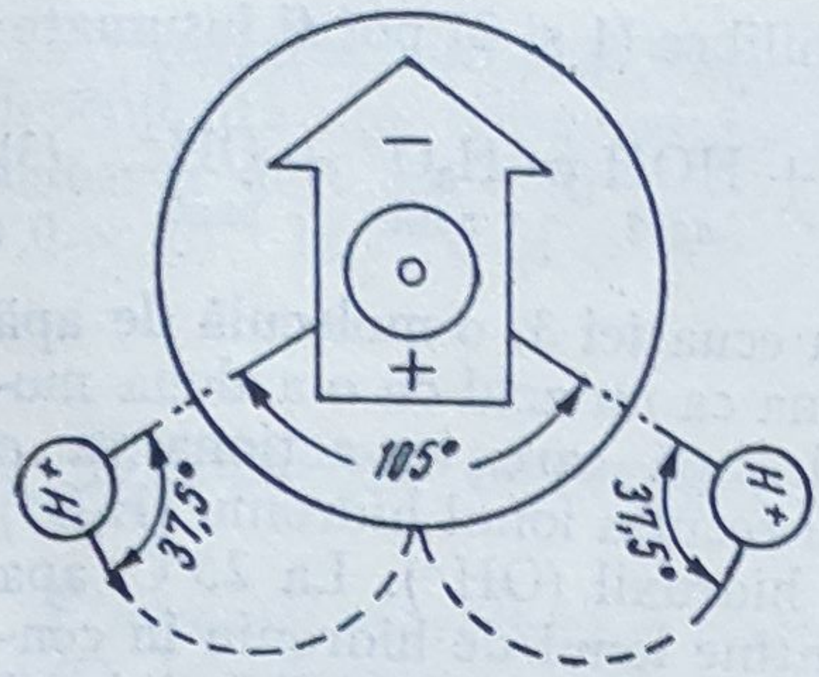


Fig. 3 — *Caracterul de dipol al moleculei de apă.*

TABELUL I

Valoarea unghiului format între legăturile hidrogenilor cu diferiți atomi asemănători, după datele lui Pauling și Hayward, 1964 (1222).

Molecula	Diametrul moleculei, în Ångstromi	Unghiul format, în grade
$-H_2O$	0,965	104,5
$-H_2S$	1,340	92,2
$-H_2Se$	1,470	91,0
$-H_2Te$	1,670	90,0

de apă. Așa se explică tensiunea de suprafață foarte mare a apei. De ea depinde atracția apei pentru multe suprafețe (capilaritatea), care are o mare importanță biologică.

Legăturile de hidrogen dintre moleculele de apă explică de ce unghiul format de oxigen cu cei 2 atomi de H nu este de 90° (așa cum ne-am aștepta), ci de 104,5° (fig. 4). Alte molecule asemănătoare au unghiuri mult mai mici între legăturile similare (1222) decît unghiul moleculei de apă (tabelul I). După cum se observă, repulsia dintre atomii electropozitivi de H crește odată cu scăderea diametrului elementului electronegativ (730).

Datorită unghiului larg format între legăturile O—H ale moleculei de apă, proprietățile termice ale acesteia diferă mult față de cele ale moleculelor asemănătoare, cum sînt H_2S, H_2Se sau H_2Te, și constau în puncte de fierbere și înghețare foarte mari. De exemplu, punctul de înghețare la H_2S este de −82°C, față de 0° al apei, iar punctul de fierbere este de −61°C și respectiv +100°C. Prin constantele sale termice (căldură specifică foarte ridicată — 1 calorie —, căldură de evaporare mare — 56 calorii — și conductibilitate termică mai ridicată decît a altor lichide — 0,0125), apa constituie un reglator termic ideal. Prin capacitatea ei calorică mare, apa contribuie nu numai la conservarea căldurii terestre, dar și la stabilitatea temperaturii organismului. Dezagregarea moleculelor din complexele formate prin legături de hidrogen este un proces consumator de căldură, evaporarea unui gram de apă la suprafața pielii fiind însoțită de pierderea a 563 milical (1092). Pierderea de căldură prin evaporarea apei la suprafața pielii a celor 300—600 ml apă cît reprezintă *perspi-*

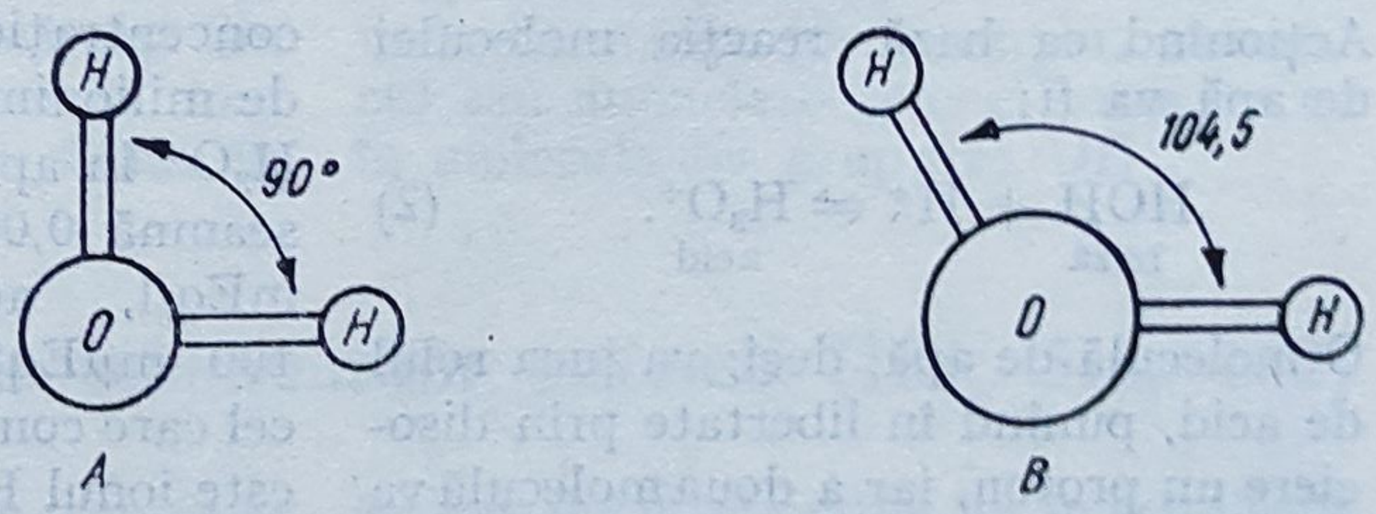


Fig. 4 — *Unghiul presupus (A) față de unghiul real (B) între cele două legături O—H în molecula de apă.*

ratio insensibile are o mare importanță în asigurarea homeostaziei termice a organismului.

Marea solubilitate a electroliților în apă ține de constanta ei dielectrică mare (aproximativ 80 la 37°C) dependentă atît de caracterul dipolic al moleculei H_2O, cît și de prezența legăturilor de H dintre moleculele de apă (1552). Cînd, de exemplu, NaCl este introdusă în apă, cîmpurile electrice rezultate din distribuția regulată a încărcăturilor pozitive și negative din cristalul de sare sînt desfăcute de dipolul moleculei de apă. Forța electrostatică ce menține structura cristalină este atît de mult redusă, încît cristalul este desfăcut ca urmare a simplei agitații termice. Datorită atracției anionilor către polul pozitiv al moleculei de apă, indus de prezența atomilor de H și a cationilor către atomul de oxigen electronegativ, moleculele de apă se vor dispune în jurul ionilor Na^+ și Cl^- rezultate din desfacerea NaCl. Moleculele de apă astfel dispuse în jurul ionilor formați vor împiedica reformarea moleculelor (1552).

O proprietate importantă a moleculei de apă este aceea de a *ioniza*, fenomen numit *autoprotoliză*. Apa poate juca rolul atît de acid, cît și de bază (amfolit). La disocierea apei ca acid, baza sa conjugată este ionul OH^-:

$$\underset{\text{acid}}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{bază}}{OH^-} + H^+. \qquad (1)$$

Acționînd ca bază, reacția moleculei de apă va fi:

$$\underset{\text{bază}}{HOH} + H^+ \rightleftharpoons \underset{\text{acid}}{H_3O^+}. \qquad (2)$$

O moleculă de apă, deci, va juca rolul de acid, punînd în libertate prin disociere un proton, iar a doua moleculă va juca rolul de bază, fixînd protonul eliberat de cealaltă moleculă. Cele două echilibre (1 și 2) pot fi însumate:

$$\underset{\text{bază}}{HOH} + \underset{\text{acid}}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{acid}}{H_3O^+} + \underset{\text{bază}}{OH^-}. \qquad (3)$$

Conform ecuației 3, o moleculă de apă va acționa ca un acid cu o a doua moleculă de apă care va acționa ca o bază. Va rezulta ionul hidroniu (H_3O^+) și ionul hidroxil (OH^-). La 25°C, apa pură conține ionul de hidroniu în concentrație de 1×10^{-7} Moli/l și ionul hidroxil în aceeași concentrație. O moleculă ca cea de apă, care poate să cedeze sau să primească un proton, se numește moleculă *amfiprotică*. Numai ionii sau moleculele amfiprotice pot suferi autoprotoliză (1221).

Prezența în apa pură a ionilor H_3O^+ și OH^- a fost demonstrată prin măsurarea conductibilității sale electrice. Întrucît conductibilitatea electrică înseamnă transportul sarcinilor electrice prin soluție (prin mișcarea cationilor din regiunea care înconjură anodul înspre regiunea care înconjură catodul și mișcarea anionilor din regiunea care înconjură catodul către regiunea ce înconjură anodul), absența ionilor ar însemna absența conductibilității electrice. S-a demonstrat însă că apa pură prezintă un oarecare grad de conductibilitate electrică. Aceasta este însă foarte mică, de aproximativ o zecime de milionime din cea a unei soluții normale de HCl sau de NaOH. Așa se explică de ce prin autoprotoliza apei se formează ionii H_3O^+ și OH^- într-o concentrație de aproximativ o zecime de milionime la litru (1221). Valoarea H_3O^+ în apa pură, de 1×10^{-7} M, înseamnă 0,0000001 Eq/l, adică 0,0001 mEq/l, adică 0,1 μEq/l, adică 100 mμEq/l, adică 100 nEq/l. Deși cel care conferă soluțiilor reacția acidă este ionul H_3O^+ (hidroniu sau oxoniu), se obișnuiește a se folosi în loc de H_3O^+ simbolul H^+ (ionul de hidrogen).

Intensitatea autoprotolizei apei este dependentă de temperatura sa: are valoarea de $0{,}83 \times 10^{-7}$ M la 0°C, de $1{,}0 \times 10^{-7}$ la 25°C și de $6{,}9 \times 10^{-7}$ M la 100°C. Pentru acest motiv, neutralitatea apei ($pH = 7{,}0$), definită prin egalitatea numărului ionilor H_3O^+ și OH^-, este prezentă la 25°C.

3. Disocierea electroliților (65, 66, 730, 1166)

Electroliții reprezintă o clasă importantă de substanțe cuprinzînd sărurile, acizii și bazele, care în apă au proprietatea de a *disocia*. *Neelectroliții* (în general substanțe organice, ca glucoza, ureea) nu au această proprietate. Teoria disociației electrolitice, fundamentată de Arrhenius (65, 66), se bazează pe studiul efectelor trecerii curentului electric prin soluții, numit de Faraday (1791—1867) „electroliză". În apă, electroliții se desfac, adică disociază printr-o reacție reversibilă:

$$NaCl \rightleftharpoons Na^+ + Cl^-. \qquad (4)$$

Particulele care iau naștere prin disociere se numesc *ioni*. Cei care sînt încărcați pozitiv au fost numiți *cationi* (se deplasează către polul negativ numit catod), iar cei încărcați negativ se numesc *anioni* (se deplasează către polul pozitiv numit anod).

Teoria disociației s-a dovedit a fi valabilă numai pentru electroliții *slabi*. Electroliții *tari* (acizii, bazele, chiar și NaCl) sînt compuși din ioni chiar atunci cînd nu sînt dizolvați în apă (1166). Dizolvarea lor în apă are doar efectul de separare a ionilor. Electroliții slabi, în stare pură, sînt alcătuiți din molecule neutre, care formează ioni numai la dizolvarea în apă. Chiar în acest caz, numai o *fracție din totalul moleculelor introduse în apă disociază în ioni*.

În raport cu *gradul de conductibilitate electrică, deci de disociere în ioni*, electroliții au fost împărțiți în *tari* (conductibilitate electrică mare și care nu variază decît puțin cu concentrația soluției) și *slabi* (conductibilitatea în soluția concentrată este mică, iar variația la diluare este foarte mare).

Dintre electroliții *tari* fac parte toate sărurile (chiar acelea care provin din acizi slabi sau baze slabe, ca CH_3COOH, NH_4Cl și CH_3COONH_4), bazele ($NaOH$, $Ca(OH)_2$, KOH) și acizii minerali (H_2SO_4, HCl, HNO_3 etc.).

Printre electroliții *slabi* se numără acizii organici (acidul acetic, acidul lactic, hidrogenul sulfurat, amoniacul și bazele ce derivă din el — aminele).

Conform teoriei disociației electrolitice a lui Arrhenius, *acizi* și *baze* sînt acele substanțe care prin dizolvare pun în libertate ioni H^+ și respectiv OH^-. Deși acest concept a jucat un rol important în evoluția ideilor privind echilibrul acidobazic, el s-a dovedit inexact, neputînd explica caracterul bazic al unor substanțe (de exemplu, amoniacul sau aminele organice) care nu au în molecula lor gruparea OH^-.

4. Principiile fizice ale schimburilor gazoase (188, 518, 652)

Înțelegerea schimburilor gazoase care au loc în țesuturi și la nivelul alveolelor, a transportului gazelor în organism și a intervenției lor în echilibrul acidobazic necesită cunoașterea noțiunilor generale privind fizica gazelor.

a) **Difuziunea gazelor.** O cantitate dintr-un gaz introdusă într-un spațiu închis se va distribui în mod uniform în întreg volumul disponibil, ca urmare a mișcării continue a moleculelor sale. Acest comportament al gazelor prin care se produce egalizarea concentrației lor moleculare în întreg spațiul disponibil se numește difuziune.

b) **Presiunea gazelor.** Mișcările moleculelor unui gaz într-un spațiu închis efectuează un bombardament asupra pereților vasului, fenomen răspunzător de presiunea gazului. Cu cît este mai mare numărul de molecule dintr-un spațiu definit, cu atît presiunea sau tensiunea gazului va fi mai mare.

c) **Presiunea gazelor dizolvate în apă.** Presiunea exercitată de un gaz care încearcă a trece în faza gazoasă a unui lichid se notează cu pCO_2, pO_2, pN_2, pNH_3 etc. Presiunea gazului dizolvat este proporțională cu cantitatea sa aflată în faza lichidă, împărțită la coeficientul de solubilitate al gazului în lichidul respectiv.

d) **Relația dintre presiune și volum** (legea lui Boyle). Această lege stabilește relația dintre presiunea gazului și volumul în care se găsește închis. Dacă masa și temperatura unui gaz rămîn constante, modificarea volumului gazului va modifica presiunea sa. Astfel, produsul dintre presiune și volum rămîne constant. Reducerea la jumătate a spațiului în care este închis un gaz va dubla presiunea gazului. Invers, modificarea presiunii variază opus cu volumul. Scăderea presiunii unei molecule-gram a unui gaz de la 760 mmHg (1 atmosferă) la 380 mmHg (1/2 atmosferă) va crește volumul gazului de la 22,4 la 44,8 litri (fig. 5).

e) **Relația temperatură — volumul gazului** (legea lui Gay-Lussac sau legea

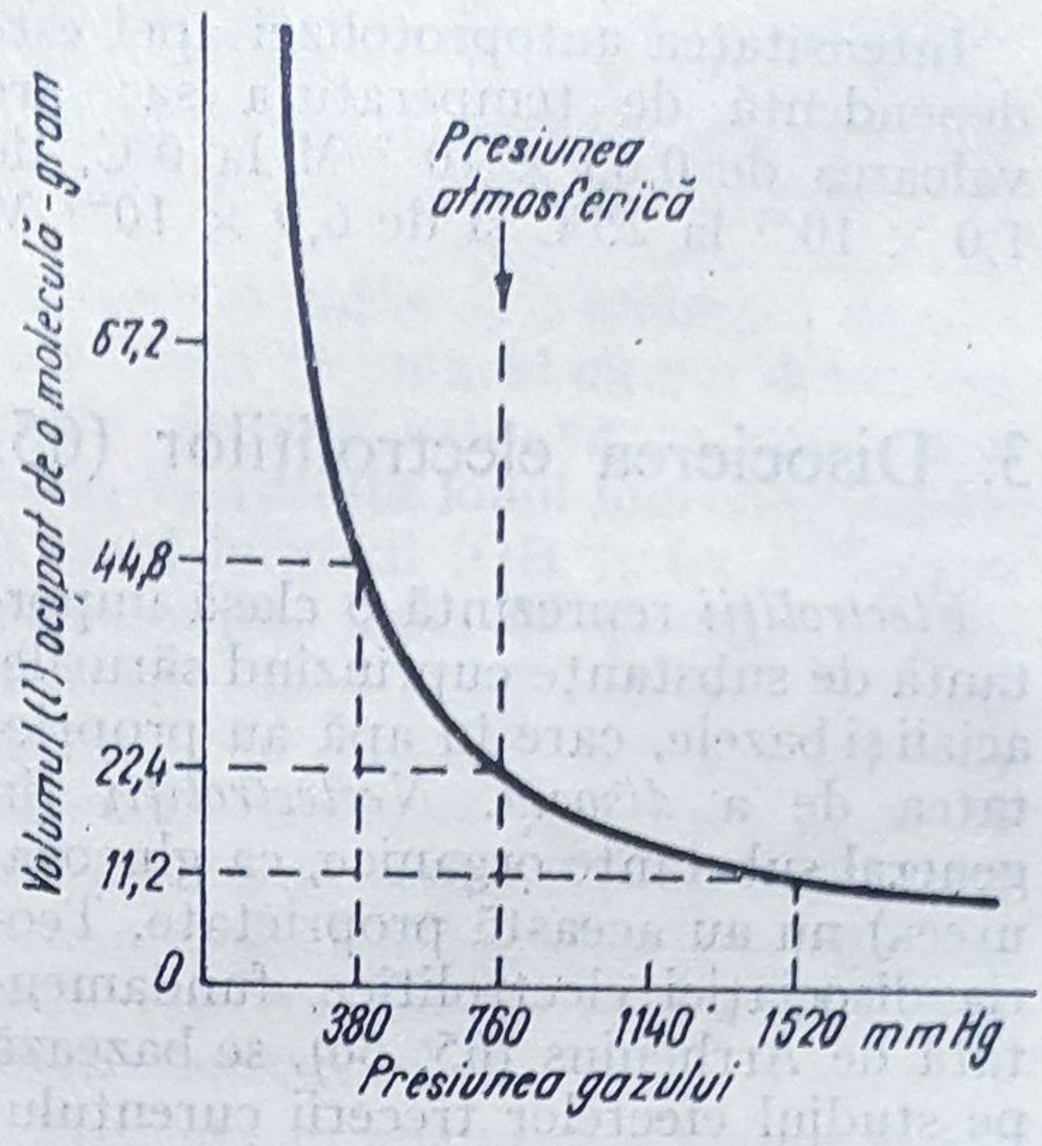


Fig. 5 — *Expresia grafică a legii lui Boyle (relația dintre volumul și presiunea unui gaz).*

lui Charles). Creșterea cu 1°C a temperaturii unui gaz menținut la o presiune constantă îi mărește volumul cu 1/273 din valoarea sa la 0°C. La 37°C, o moleculă gram de gaz ocupă un volum de 25,4 l. La 0°C, aceeași moleculă gram va ocupa un volum de 22,4 l.

f) **Presiunea vaporilor de apă.** Toate gazele din organism (prezentînd o importanță deosebită cele din căile respiratorii) sînt amestecuri gazoase saturate cu vapori de apă. Presiunea dezvoltată de aceștia (care se adaugă la suma presiunilor celorlalte gaze) depinde de temperatura mediului (tabelul II).

g) **Solubilitatea gazelor în apă** (legea lui Henry). Dacă un gaz (de exemplu, oxigenul) este pus în contact cu apa, moleculele sale vor pătrunde în apă pînă cînd cantitatea gazului dizolvat este suficient de mare pentru a realiza un echilibru între moleculele ce intră și între cele care ies din apă. Cantitatea de gaz care va fi dizolvată în apă ori în alt lichid, în momentul

TABELUL II

Presiunea vaporilor de apă la diferite temperaturi

Temperatura, în °C	Presiunea vaporilor de apă, în mmHg
0	4,6
5	6,5
10	9,1
20	17,4
30	31,5
35	41,8
37	47,1
40	54,9
50	92,0
60	148,9
70	233,3
80	354,9
90	525,5
100	760,0

stabilirii echilibrului, va depinde de: 1) presiunea gazului care vine în contact cu apa și 2) coeficientul de solubilitate al gazului în apă la temperatura acesteia. Legea lui Henry stabilește deci relația:

Volum = presiune × coeficient de solubilitate.

Volumul este exprimat în volume de gaz dizolvat în fiecare volum de apă la 0°C. Presiunea este exprimată în atmosfere. Coeficientul de solubilitate al gazelor importante pentru fiziologia respirației este redat în tabelul III.

TABELUL III

Coeficientul de solubilitate al unor gaze, la 37°C

Gazul	Coeficientul de solubilitate
Oxigen	0,024
Bioxid de carbon	0,570
Oxid de carbon	0,018
Azot	0,012

h) **Presiunea parțială a gazelor** (legea lui Dalton). Legea lui Dalton precizează că presiunea exercitată de un gaz dintr-un amestec de gaze este egală cu presiunea pe care acest gaz, în aceeași cantitate, ar exercita-o dacă ar ocupa singur același volum. De aceea, presiunea totală a unui amestec de gaze este egală cu suma presiunilor gazelor care o compun. De exemplu, presiunile azotului, oxigenului și bioxidului de carbon (adică a aerului uscat) din 100 de volume sînt de 601 mmHg, 159,2 mmHg și respectiv 0,3 mmHg, întrucît concentrația acestor gaze în aerul uscat este de 79%, 20,96% și respectiv 0,04%. Presiunea fiecăruia dintre aceste gaze se numește *presiune parțială*. Ea se notează, ca și presiunile gazelor în lichide, cu pO_2, pCO_2 etc. Presiunea parțială a gazelor într-un amestec reprezintă suma forțelor realizată de impactul moleculelor la limita de separare (suprafața unui lichid, pereții unui vas etc.) a gazului. Într-un spațiu închis conținînd aer uscat, presiunea exercitată de ciocnirea moleculelor de O_2 de pereții vasului va fi suficient de mare pentru a crește mercurul manometrului la 159,2 mmHg. Întrucît moleculele de azot din același spațiu realizează o presiune de 605 mmHg, iar cele de CO_2, de 0,3 mmHg, în total presiunea exercitată de ele va fi de 760 mmHg. Cu alte cuvinte, presiunea parțială într-un amestec de gaze este o măsură directă a numărului de molecule cu care un anume gaz lovește o unitate de suprafață, într-o unitate de timp.

Cînd mai multe gaze se găsesc în contact cu un lichid (principiul se aplică și pentru sînge), capacitatea fiecăruia de a se disocia în acesta este independentă de prezența celorlalte. De exemplu, creșterea concentrației CO_2 dizolvat în lichidele biologice nu modifică semnificativ cantitatea de O_2 care poate fi dizolvat în același lichid.

i) **Difuziunea gazelor prin lichide.** Indiferent de concentrația gazelor într-o fază lichidă, moleculele sale se deplasează (difuzează) în toate direcțiile, dar ritmul deplasării va fi mai mare către zona în care concentrația moleculelor este mai mică. Difuziunea *netă* a moleculelor gazului din zona cu presiune mai mare către zona cu presiune mai mică reprezintă suma algebrică dintre numărul (mai mare) al moleculelor care difuzează către zona cu concentrație mai mică, minus numărul (mai mic) al moleculelor deplasîndu-se în direcție opusă. În această situație, între cele două zone cu o concentrație moleculară diferită va exista un *gradient de presiune* și, deci, un gradient de difuziune. În fig. 6 acesta va fi de $56 - 26 = 30$ mmHg. Cu cît diferența de presiune va fi mai mare, cu atît ritmul de difuziune va crește. În lichidele biologice, acesta va mai fi influențat și de alți factori: *solubilitatea* gazului în lichidul respectiv (la un grad de presiune dat, cu cît gazul este mai solubil, cu atît mai mare va fi numărul de molecule ce difuzează); *greutatea moleculară* a gazului (cu cît greutatea moleculară este mai mică, cu atît viteza mișcărilor sale cinetice, și deci difuziunea, este mai mare); *diametrul* zonei în care se găsește lichidul (cu cît acesta va fi mai mare, cu atît numărul moleculelor ce difuzează va fi mai mare); *distanța* prin care trebuie să difuzeze gazul (cu cît distanța este mai mare, cu atît timpul în care difuziunea are loc va fi mai mare); în sectoarele hidroosmolare ale organismului, alți doi factori de care depinde

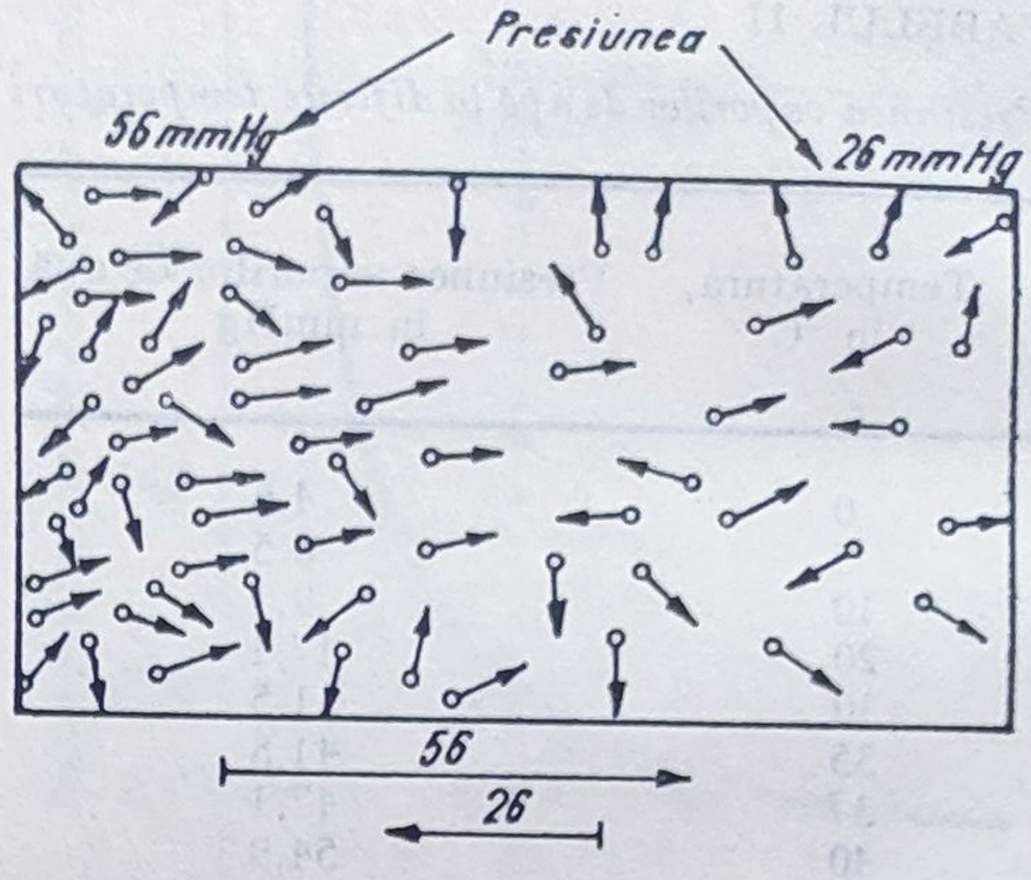


Fig. 6 — *Difuziunea netă a moleculelor unor gaze dizolvate în apă cînd concentrația lor este mai mare într-o regiune a vasului.*

difuziunea unui gaz prin lichide, *temperatura* și *viscozitatea* lichidului, rămîn practic constanți și pot fi omiși din calculul ritmului de difuziune (RD) care poate fi stabilit prin formula:

$$RD = \frac{GP \times DC \times S}{D \times \sqrt{GM}},$$

în care GP este gradientul de presiune între extremitățile camerei; DC, diametrul camerei; S, solubilitatea gazului; D, distanța de difuziune a gazului și GM, greutatea moleculară a gazului.

j) **Coeficientul de difuziune** (ritmul de difuziune printr-o zonă dată și pentru o distanță dată) este proporțional cu $\frac{S}{\sqrt{GM}}$, în care S = solubilitatea, iar GM = greutatea moleculară. Considerînd coeficientul de difuziune al oxigenului = 1, cel al gazelor importante pentru respirație este redat în tabelul IV. Se poate observa că CO_2 difuzează de 20 de ori mai repede decît oxi-

TABELUL IV

Coeficientul de difuziune al unor gaze în lichidele biologice

Gazul	Coeficientul de difuziune
— Bioxidul de carbon	20,30
— Oxigenul	1,00
— Heliul	0,95
— Oxidul de carbon	0,81
— Azotul	0,53

genul, iar acesta de două ori mai rapid decît azotul.

k) **Difuziunea gazelor prin țesuturi.** Întrucît gazele importante pentru respirație sînt foarte solubile în lichide (unul din principalii constituenți ai membranelor biologice), difuziunea prin țesuturi este practic egală cu difuziunea gazelor prin apă.

2

Acizi, baze, sisteme tampon

1. Introducere

Evoluția ideilor privind natura reacțiilor ce caracterizează acizii și bazele a fost marcată de trei concepții apărute între anii 1920 și 1930: teoria *ionizării* a lui Arrhenius; teoria *electronică* a lui Lewis și teoria *protonică* a lui Brønsted-Lowry.

Teoria *ionizării* a lui Arrhenius (65, 66) definea acidul ca un compus care în soluție apoasă eliberează un ion H^+, iar baza, ca un compus care dizolvat în apă eliberează un ion hidroxil (OH^-). Reacția dintre un acid și o bază, neutralizarea, produce o sare și apă. Această concepție, care a dominat multă vreme gîndirea medicală și care a permis înțelegerea logică a multor fenomene biochimice, s-a dovedit totuși insuficientă, cel puțin în două puncte: definirea bazei (există compuși bazici, ca de exemplu NH_3, care nu conțin ionul OH^-) și limitarea la sistemele apoase (unii acizi pot fi mai puternici în solvenți organici unde sînt puțin ionizați, decît în apă, unde sînt puternic ionizați).

Teoria *electronică* a lui Lewis (1923) utilizează o formulare a acizilor și bazelor în termeni electronici, similari cu cei folosiți în descrierea fenomenelor de oxido-reducere și în teoria electronică a legăturilor chimice: formarea de legături coordonate covalente. O covalență ia naștere prin punerea în comun sau participarea a doi electroni, cîte unul de la fiecare atom care se combină. Un acid este capabil să accepte un electron de la o bază pentru a forma o legătură coordonată covalentă, iar baza este capabilă să doneze un electron acidului. Teoria electronică a lui Lewis explică bine reacțiile acido-bazice în solvenții care nu conțin protoni.

2. Teoria protonică a lui Brønsted-Lowry (251, 252, 984, 985)

Teoria modernă acidobazică, aplicabilă sistemelor biologice în care apa joacă rolul de solvent universal, definește *acidul* ca o moleculă sau un ion care în condiții date eliberează un proton:

$$\underset{\text{acid}}{A^n} \rightleftharpoons \underset{\text{proton}}{H^+} + \underset{\text{bază}}{B^{n-1}} \qquad (6)$$

iar o *bază* este o moleculă sau un ion care are tendința de a accepta un proton:

$$\underset{\text{bază}}{NH_3} + \underset{\text{proton}}{H^+} \rightleftharpoons \underset{\text{acid}}{NH_4^+}. \qquad (7)$$

Încărcarea electrică (n) a moleculei avute în vedere poate fi pozitivă, nega-

tivă sau zero (tabelul V). Acidul A^n și baza B^{n-1} se numesc pereche acid-bază conjugată.

TABELUL V

Tipuri de acizi și baze în acord cu teoria protonică Brønsted-Lowry (251, 252)

I. *Acizi*

1. moleculari

$H_2SO_4 \rightleftharpoons HSO_4^- + H^+$

$CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COO^- + H^+$

2. anionici

$HSO_4^- \rightleftharpoons SO_4^{--} + H^+$

3. cationici

$NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$

$H_3O^+ \rightleftharpoons H_2O + H^+$

II. *Baze*

1. moleculare

$NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$

$CH_3NH_2 + H^+ \rightleftharpoons CH_3NH_3^+$

2. anionice

$CH_3COO^- + H^+ \rightleftharpoons CH_3COOH$

$OH^- + H \rightleftharpoons CH_3COOH$

3. cationice

$NH_3CH_2CH_2NH_2 + H^+ \rightleftharpoons$
$\rightleftharpoons NH_3CH_2CH_2NH_3^+$

protonii rezultați din disocierea acidului. Echilibrul real, cu semnificație concretă în reacțiile ce au loc în soluțiile apoase, este:

$$\text{acid}_1 + \text{bază}_2 \rightleftharpoons \text{acid}_2 + \text{bază}_1. \quad (8)$$

Rezultă că o reacție acid-bază implică o pereche conjugată de acid și bază. Cînd un acid este dizolvat în apă, această reacție capătă forma:

$$\underset{\text{acid}_1}{A^n} + \underset{\text{bază}_2}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{bază}_1}{B^{n-1}} + \underset{\text{acid}_2}{H_3O^+}. \quad (9)$$

Conform aceluiași raționament, pentru ca o bază să fixeze un proton, trebuie ca în soluție să existe un acid care să cedeze protonul. În soluțiile apoase, datorită proprietății de a fi amfoterică a moleculei de apă, de a juca atît rolul de bază ca în reacția 9, cît și de acid, ca în ecuația 10, reacția unei baze capătă forma:

$$\underset{\text{bază}_1}{\text{bază}} + \underset{\text{acid}_2}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{acid}_1}{\text{acid}} + \underset{\text{bază}_2}{OH^-}. \quad (10)$$

Un exemplu de reacție acidobazică, în care participă două cupluri acid-bază, este:

$$\underset{\text{acid}_1}{CH_3COOH} + \underset{\text{bază}_2}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{\text{bază}_1}{CH_3COO^-} + \underset{\text{acid}_2}{H_3O^+}. \quad (11)$$

Rolul de *amfolit* al moleculei de apă, discutat în capitolul I (ecuațiile 1, 2 și 3), consecință a fenomenului de *autoprotoliză*, prezintă o importanță cu totul particulară în reacțiile ce au loc în organism.

3. Legea acțiunii maselor (730, 988, 1262)

Reacțiile 6 și 7 reprezintă simplificarea unui proces mai complex rezultat din imposibilitatea existenței în soluție a protonilor *liberi*. Pentru ca un acid să poată disocia este nevoie ca în soluție să existe o bază care să fixeze

Această lege stabilește că rapiditatea unei reacții este proporțională cu produsul concentrației molare a substanțelor ce intervin în această reacție.

Într-o reacție reversibilă ca cele menționate mai înainte, abstractizată astfel:

$$(A) + (B) \underset{V_2}{\overset{V_1}{\rightleftharpoons}} (C) + (D), \qquad (12)$$

rapiditatea cu care reacția se face de la stînga la dreapta este proporțională cu produsul (A) și (B), iar cea care se face de la dreapta la stînga este proporțională cu produsul (C) + (D). În momentul stabilirii echilibrului (vitezele celor două reacții V_1 și V_2 egale în ambele sensuri), concentrația substanțelor rămîne constantă, conform ecuației:

$$\frac{(C) \times (D)}{(A) \times (B)} = K. \qquad (13)$$

Pentru un cuplu de substanțe prezente în soluție, valoarea K la echilibru este totdeauna aceeași și nu depinde de proporția ori concentrațiile substanțelor ce intră inițial în reacție.

Aplicînd legea acțiunii maselor la reacția de autoprotoliză a apei (ecuația 3), această reacție se desfășoară în raport cu constanta de echilibru (K), care, la o temperatură dată, are o valoare determinată:

$$\frac{(OH^-) \times (H_3O^+)}{(HOH)^2} = K. \qquad (14)$$

Produsul $(OH^-) \times (H_3O^+)$ se notează de obicei cu Kw, numit și *produsul ionic al apei* sau constanta de *autoprotoliză*. Valoarea sa este foarte mică, la 25°C fiind de $10^{-13,996}$ (notată de obicei cu 10^{-14}). Aceasta înseamnă că partea disociată din moleculele de apă $[(OH^-) \times (H_3O^+)]$ este extrem de mică în raport cu numărul total al acestora. Pentru acest motiv, se poate considera că valoarea HOH este practic constantă și egală cu concentrația totală a apei în soluție. În această situație, relația (14) poate fi scrisă:

$$(OH^-) \times (H_3O^+) = K \times (HOH)_2 = \\ = Kw. \qquad (15)$$

Întrucît, în apa pură, la 25°C, produsul $[(OH^-) \times (H_3O^+)]$ are o valoare aproximativă de 10^{-14}, se poate deduce că:

$$(H_3O^+) = (OH^-) = \sqrt{Kw} = \\ = 10^{-7} \text{ Mol/l}. \qquad (16)$$

Constanta Kw a apei se modifică cu temperatura (tabelul VI): la 0°C ea este de $0,05 \times 10^{-14}$, la 37°C (temperatura corpului uman) ea este de $3,13 \times 10^{-14}$, iar la 100°C este de $48,0 \times 10^{-14}$. Acest lucru are importanță pentru interpretarea corectă a echilibrului acidobazic la bolnavii febrili sau la cei aflați sub hipotermie. De exemplu, creșterea temperaturii mediului de la 37°C la 40°C mărește concentrația ionilor H_3O^+ și OH^- cu cca 10%.

TABELUL VI

Valorile Kw ale apei la diferite temperaturi

Temperaturi, în °C	Kw
0	$0,05 \times 10^{-14}$
18	$0,8 \times 10^{-14}$
25	$1,2 \times 10^{-14}$
37	$3,13 \times 10^{-14}$
40	$3,8 \times 10^{-14}$
75	$16,9 \times 10^{-14}$
100	$48,0 \times 10^{-14}$
306	$166,0 \times 10^{-14}$

4. Tăria acizilor și a bazelor

Dizolvarea unui acid în apă duce la stabilirea unui echilibru:

$$\text{acid} + H_2O \rightleftharpoons \text{bază} + H_3O^+. \qquad (17)$$

Conform legii acțiunii maselor:

$$\frac{(\text{bază}) \times (H_3O^+)}{(\text{acid}) \times (H_2O)} = K. \qquad (18)$$

Întrucît concentrația apei se află în exces mare față de acidul dizolvat, H_2O poate fi considerată ca practic constantă. În aceste condiții, ecuația devine:

$$\frac{(\text{bază}) \times (H_3O^+)}{(\text{acid})} = Ka. \qquad (19)$$

Ka este constanta de ionizare ori constanta de disociere a acidului respectiv, de care depinde aciditatea soluției, adică tăria acidului respectiv. Cu cît un acid este mai *tare*, cu atît mai mare va fi proporția ionilor în raport cu moleculele nedisociate și cu atît mai mare va fi valoarea Ka.

Constanta de bazicitate a unui cuplu acid-bază se stabilește după același principiu:

$$\frac{(\text{acid}) \times (OH^-)}{(\text{bază})} = Kb. \qquad (20)$$

Valoarea Kb depinde de intensitatea disocierii bazelor în ioni OH^-. Cu cît valoarea sa este mai mare, cu atît baza este mai puternică.

Dacă în relația (18), concentrația (H_3O^+) se înlocuiește cu valoarea ce reiese din produsul ionic al apei (relația 16), se obține:

$$\frac{(\text{bază}) \times Kw}{(\text{acid}) \times (OH^-)} = Ka. \qquad (21)$$

Din relațiile 20 și 21 rezultă:

$$Ka \times Kb = Kw. \qquad (22)$$

Această din urmă relație indică raportul existent între constanta de aciditate și constanta de bazicitate a unui cuplu acid-bază. Pentru temperatura de 25°C, ecuația 22 devine:

$$Ka \times Kb = 10^{-14}. \qquad (23)$$

Aceasta arată că produsul dintre constanta de aciditate și constanta de bazicitate a unui cuplu acid-bază este constant și egal cu produsul ionic al apei.

Întrucît valorile Ka ale acizilor slabi sînt foarte mici (tabelul VII), ele sînt de obicei exprimate sub forma logaritmului negativ, utilizîndu-se pKa analog cu modul de exprimare a pH-ului:

$$p\text{Ka} = -\log \text{Ka}. \qquad (24)$$

TABELUL VII

Constantele de disociere ale acizilor și bazelor la 37°C

Substanțele	K'A	pK'A
— acid acetic	$2{,}0 \times 10^{-5}$	4,76
— acid acetilacetic	$1{,}6 \times 10^{-4}$	3,8
— acid carbonic A_1	$7{,}95 \times 10^{-7}$	6,35
— acid be**tah**idroxibutiric	$1{,}6 \times 10^{-5}$	4,8
— acid lactic	$1{,}3 \times 10^{-4}$	3,86
— acid fosforic A_2	$3{,}0 \times 10^{-7}$	6,8
— apă		7,0
— amoniac	$2{,}35 \times 10^{-5}$	9,37

La rîndul său și pentru același motiv, constanta de bazicitate devine:

$$p\text{Kb} = -\log \text{Kb}. \qquad (25)$$

Folosind această notație, relația 23 devine:

$$p\text{Ka} + p\text{Kb} = 14. \qquad (26)$$

Cunoscînd constanta de aciditate a unui cuplu acid-bază, se cunoaște implicit și constanta lui de bazicitate. Constanta de aciditate și de bazicitate exprimă deci tăria acizilor și bazelor. Cu cît un acid este mai tare cu atît constanta sa de aciditate (Ka) este mai mare (concentrația H_3O^+ mai mare), iar constanta de bazicitate a bazei sale conjugate, mai mică. Cu cît un acid este mai tare, cu atît baza sa conjugată este mai slabă, și invers. În ultimă instanță, tăria unui acid sau a unei baze este determinată de cantitatea de ioni H_3O^+ sau OH^- care se formează la dizolvarea în apă a acidului sau a bazei respective (988).

5. Neutralitate, aciditate și alcalinitate (136, 730, 988)

Se consideră că apa pură este mediul *neutru*, întrucît concentrația (H_3O^+) și (OH^-) este egală, fiecare reprezentînd 10^{-7} Moli/l (produsul $[H_3O^+] \times [OH^-]$ al apei este de 10^{-14}). Întrucît în mod obișnuit, în locul concentrației ionilor (H_3O^+) și (OH^-) se folosește cologaritmul (logaritmul cu semn schimbat) al acestora, $-\log (H_3O^+) = pH_3O^+ = 7$, iar $-\log (OH^-) = pOH = 7$. Astfel, pH-ul unei soluții neutre va fi egal cu 7.

În mod arbitrar, se consideră mediu *acid* acela în care concentrația (H_3O^+) este mai mare decît concentrația (OH^-), iar ca mediu *alcalin* (bazic), acela în care concentrația (OH^-) este mai mare decît concentrația (H_3O^+).

Deci, orice substanță ce transferă protoni apei pure este un *acid* și orice substanță ce acceptă protoni de la apă este o *bază*. Aceasta înseamnă că H_2O este cel mai slab acid și cea mai slabă bază ce există în soluțiile apoase. Dacă un compus crește concentrația $[H_3O^+]$ peste 10^{-7} Moli/l la 25°C, compusul este un acid. În această situație K compusului adăugat depășește 10^{-7} Moli/l (adică are un $pK < 7{,}0$). Cu cît pK este mai mic, cu atît acidul este mai tare. Orice compus al cărui pK este $> 7{,}0$ la 25°C este o bază. Cu cît pK este mai mare, cu atît baza este mai puternică (fig. 7).

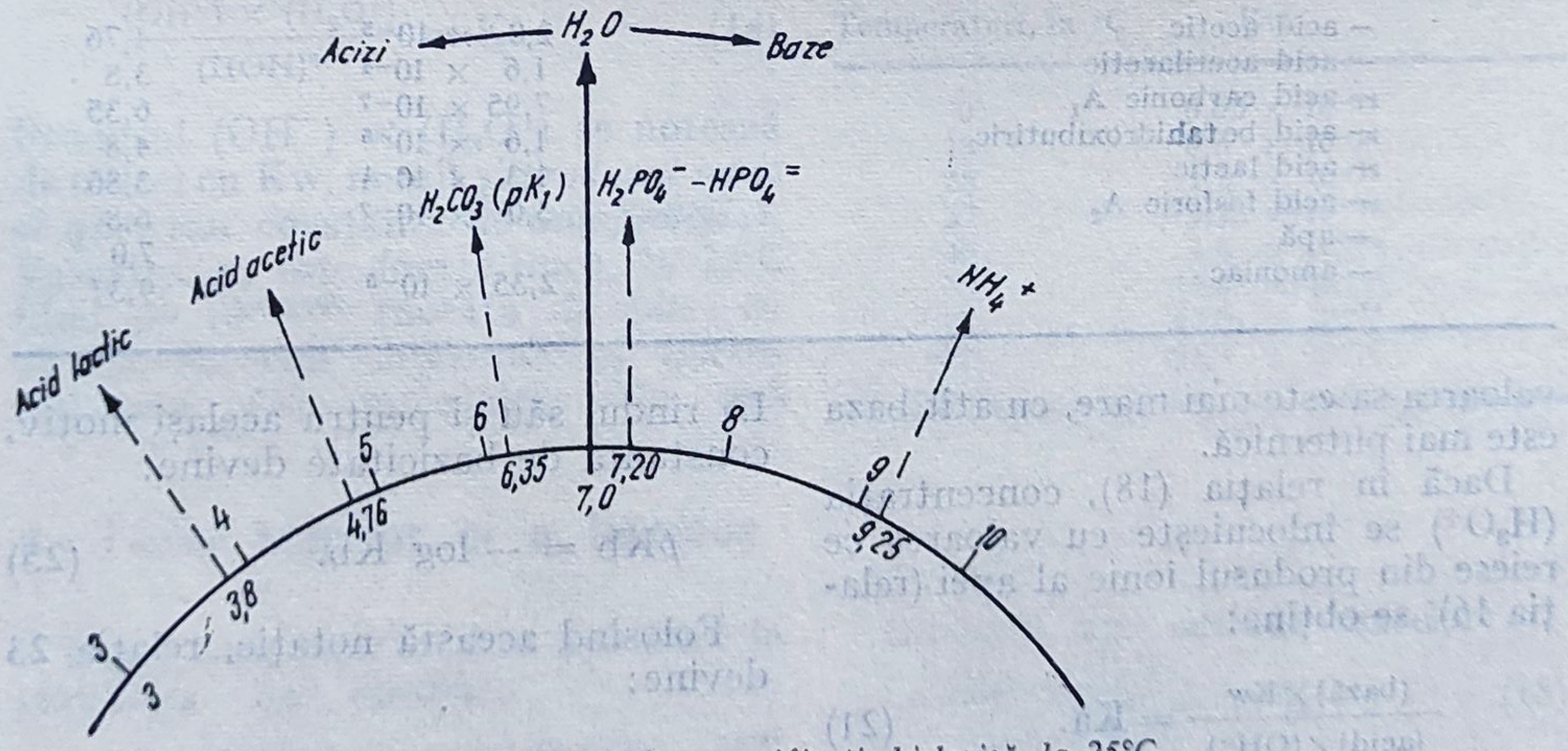


Fig. 7 — Valoarea pK a unor compuși cu semnificație biologică, la 25°C.

Trebuie avut în vedere că în conformitate cu legea acțiunii maselor, atît în soluțiile acide, cît și în cele alcaline, produsul $(H_3O^+) \times (OH^-)$ rămîne constant. Introducerea unui acid care crește concentrația (H_3O^+) va duce obligatoriu la o scădere proporțională a concentrației (OH^-). Invers, la introducerea unei baze, care crește concentrația ionilor (OH^-), concentrația (H_3O^+) va scădea proporțional.

Într-un echilibru $A_1 + B_2 \rightleftharpoons B_1 + A_2$ concentrația perechilor $A_1 + B_2$ și $B_1 + A_2$ va fi definită în raport cu constanta lor de disociere. Dacă se amestecă cantități egale de A_1, B_2, B_1 și A_2, dar cuplul $A_1 + B_2$ are un K mai mare, reacția va devia la dreapta pentru a stabili o nouă poziție de echilibru. Perechea a doua va accepta protoni de la prima pereche, iar cantitatea de A_2 va crește față de A_1, în timp ce cantitatea B_2 va scădea față de B_1. Se va stabili deci o nouă poziție a echilibrului, în care totuși $(H_3O^+) \times (OH^-)$ rămîne constant.

6. Poliacizii sau acizii poliprotici (988, 1221)

Un acid poliprotic se caracterizează prin posibilitatea cedării succesive a mai multor protoni. Acidul fosforic, de exemplu, poate realiza 3 echilibre:

$$\text{III. } H_3PO_4 + HOH \rightleftharpoons H_2PO_4^- + H_3O^+ \ (pKa_3); \quad (27)$$

$$\text{II. } H_2PO_4^- + HOH \rightleftharpoons HPO_4^{--} + H_3O^+ \ (pKa_2); \quad (28)$$

$$\text{I. } HPO_4^{--} + HOH \rightleftharpoons HPO_4^{---} + H_3O^+ \ (pKa_1). \quad (29)$$

Tăria celor 3 acizi (H_3PO_4, $H_2PO_4^-$, HPO_4^{--}) scade în ordinea scrisă, întrucît pK-ul celor trei echilibre este diferit: $pKa_3 = 2{,}1$, $pKa_2 = 7{,}2$ și $pKa_1 = 12{,}4$. Cu cît pKa-ul este mai mic (acidul mai tare), cu atît cedarea protonilor este mai ușoară. Treapta a III-a (H_3PO_4) este acidă în orice condiții. Dimpotrivă, treptele II și I (acizi anionici) pot juca rol atît de acizi (cedează protoni), cît și de bază (acceptă protoni). Acizii ce pot juca rol atît de acid, cît și de bază se numesc *amfoliți*. Am văzut că apa este și ea un amfolit, prin proprietatea de a ceda sau de a accepta un proton.

7. Relația Henderson-Hasselbalch (712, 730, 988, 1262, 1447)

Într-o soluție conținînd fie un acid slab, fie o bază slabă împreună cu sarea lor, pH-ul este determinat de proporția sării față de acidul sau baza respectivă. Valoarea pH-ului unui amestec de sare și acid va fi mai mare și cea a unui amestec de sare și bază mai mic decît pH-ul acidului sau al bazei singure. Aceasta se datorește așa-zisului *efect al ionului comun*. Astfel, ionizarea unui acid slab ori a unei baze slabe este foarte mică prin adăugarea unui compus care eliberează prin disociere un ion comun. De exemplu, ionizarea acidului acetic este scăzută prin adăugarea de HCl care eliberează ionul comun, hidrogenul, sau prin adăugarea de acetat de sodiu, care eliberează ionul comun, acetatul. Conform legii acțiunii maselor (14), devine evident că o creștere a ionului acetat prin adăugarea de acetat de sodiu, foarte disociat, trebuie să producă o scădere a concentrației ionilor, menținînd astfel

Trebuie avut în vedere că în conformitate cu legea acțiunii maselor, atît în soluțiile acide, cît și în cele alcaline, produsul $(H_3O^+) \times (OH^-)$ rămîne constant. Introducerea unui acid care crește concentrația (H_3O^+) va duce obligatoriu la o scădere proporțională a concentrației (OH^-). Invers, la introducerea unei baze, care crește concentrația ionilor (OH^-), concentrația (H_3O^+) va scădea proporțional.

Într-un echilibru $A_1 + B_2 \rightleftharpoons B_1 + A_2$ concentrația perechilor $A_1 + B_2$ și $B_1 + A_2$ va fi definită în raport cu constanta lor de disociere. Dacă se amestecă cantități egale de A_1, B_2, B_1 și A_2, dar cuplul $A_1 + B_2$ are un K mai mare, reacția va devia la dreapta pentru a stabili o nouă poziție de echilibru. Perechea a doua va accepta protoni de la prima pereche, iar cantitatea de A_2 va crește față de A_1, în timp ce cantitatea B_2 va scădea față de B_1. Se va stabili deci o nouă poziție a echilibrului, în care totuși $(H_3O^+) \times (OH^-)$ rămîne constant.

6. Poliacizii sau acizii poliprotici (988, 1221)

Un acid poliprotic se caracterizează prin posibilitatea cedării succesive a mai multor protoni. Acidul fosforic, de exemplu, poate realiza 3 echilibre:

$$\text{III. } H_3PO_4 + HOH \rightleftharpoons H_2PO_4^- + H_3O^+ \ (p\text{Ka}_3); \quad (27)$$

$$\text{II. } H_2PO_4^- + HOH \rightleftharpoons HPO_4^{--} + H_3O^+ \ (p\text{Ka}_2); \quad (28)$$

$$\text{I. } HPO_4^{--} + HOH \rightleftharpoons HPO_4^{---} + H_3O^+ \ (p\text{Ka}_1). \quad (29)$$

Tăria celor 3 acizi (H_3PO_4, $H_2PO_4^-$, HPO_4^{--}) scade în ordinea scrisă, întrucît pK-ul celor trei echilibre este diferit: $p\text{Ka}_3 = 2{,}1$, $p\text{Ka}_2 = 7{,}2$ și $p\text{Ka}_1 = 12{,}4$. Cu cît pKa-ul este mai mic (acidul mai tare), cu atît cedarea protonilor este mai ușoară. Treapta a III-a (H_3PO_4) este acidă în orice condiții. Dimpotrivă, treptele II și I (acizi anionici) pot juca rol atît de acizi (cedează protoni), cît și de bază (acceptă protoni). Acizii ce pot juca rol atît de acid, cît și de bază se numesc *amfoliți*. Am văzut că apa este și ea un amfolit, prin proprietatea de a ceda sau de a accepta un proton.

7. Relația Henderson-Hasselbalch (712, 730, 988, 1262, 1447)

Într-o soluție conținînd fie un acid slab, fie o bază slabă împreună cu sarea lor, pH-ul este determinat de proporția sării față de acidul sau baza respectivă. Valoarea pH-ului unui amestec de sare și acid va fi mai mare și cea a unui amestec de sare și bază mai mic decît pH-ul acidului sau al bazei singure. Aceasta se datorește așa-zisului *efect al ionului comun*. Astfel, ionizarea unui acid slab ori a unei baze slabe este foarte mică prin adăugarea unui compus care eliberează prin disociere un ion comun. De exemplu, ionizarea acidului acetic este scăzută prin adăugarea de HCl care eliberează ionul comun, hidrogenul, sau prin adăugarea de acetat de sodiu, care eliberează ionul comun, acetatul. Conform legii acțiunii maselor (14), devine evident că o creștere a ionului acetat prin adăugarea de acetat de sodiu, foarte disociat, trebuie să producă o scădere a concentrației ionilor, menținînd astfel

constantă Ka. Evident, pH-ul va crește. Ecuația Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pKa + \log \frac{(bază)}{(acid)}, \qquad (30)$$

arată că pH-ul unei soluții de acid depinde de constanta Ka și de proporția acidului față de sarea sa (baza sa conjugată) la echilibru. Ecuația Henderson-Hasselbalch derivă din legea acțiunii maselor (relația 13).

Pornind de la relația 19, se obține:

$$(H^+) = Ka \times \frac{(acid)}{(bază)}. \qquad (31)$$

Dacă se ia logaritmul cu semn schimbat al ambelor părți și se inversează ultimul termen se obține ecuația Henderson-Hasselbalch din relația 30.

După cum se poate ușor deduce, în ecuația 30 prin bază se înțelege sarea acidului slab, care, conform definiției Brønsted-Lowry, este o bază (poate capta un proton). Ecuația Henderson-Hasselbalch poate fi utilizată pentru a calcula pH-ul unei soluții conținînd un acid slab și sarea sa și după același raționament, pH-ul unei soluții conținînd o bază slabă și sarea sa. În primul caz se utilizează pK_a, iar în cel de-al doilea pK_b. Pentru soluțiile de acizi slabi care nu sînt prea diluate, calculul pH-ului poate fi făcut cu o precizie de $\pm$ 0,01 unități. Ecuația Henderson-Hasselbalch nu poate fi aplicată atunci cînd raportul sare/acid este foarte mare ori foarte mic și nici pentru sărurile insolubile ori slab disociate.

Am văzut că din relația Henderson-Hasselbalch se poate calcula pH-ul unei soluții care conține un acid și baza sa conjugată în concentrații cunoscute. Invers, atunci cînd cunoaștem pH-ul unei soluții și evident constanta pK_a a cuplului acid-bază respectiv, se poate calcula concentrația de acid și de bază existente. Notînd cu C concentrația unui acid sau a unei baze dizolvate în apă, relația Henderson-Hasselbalch (ecuația 30) poate să se traseze pe graficul din fig. 8, denumit graficul lui Flood (531). Pe acest grafic se pot citi concentrațiile de acid sau de baze, în funcție de pH. Evaluarea este aproximativă, concentrația exactă fiind determinabilă prin calcul matematic.

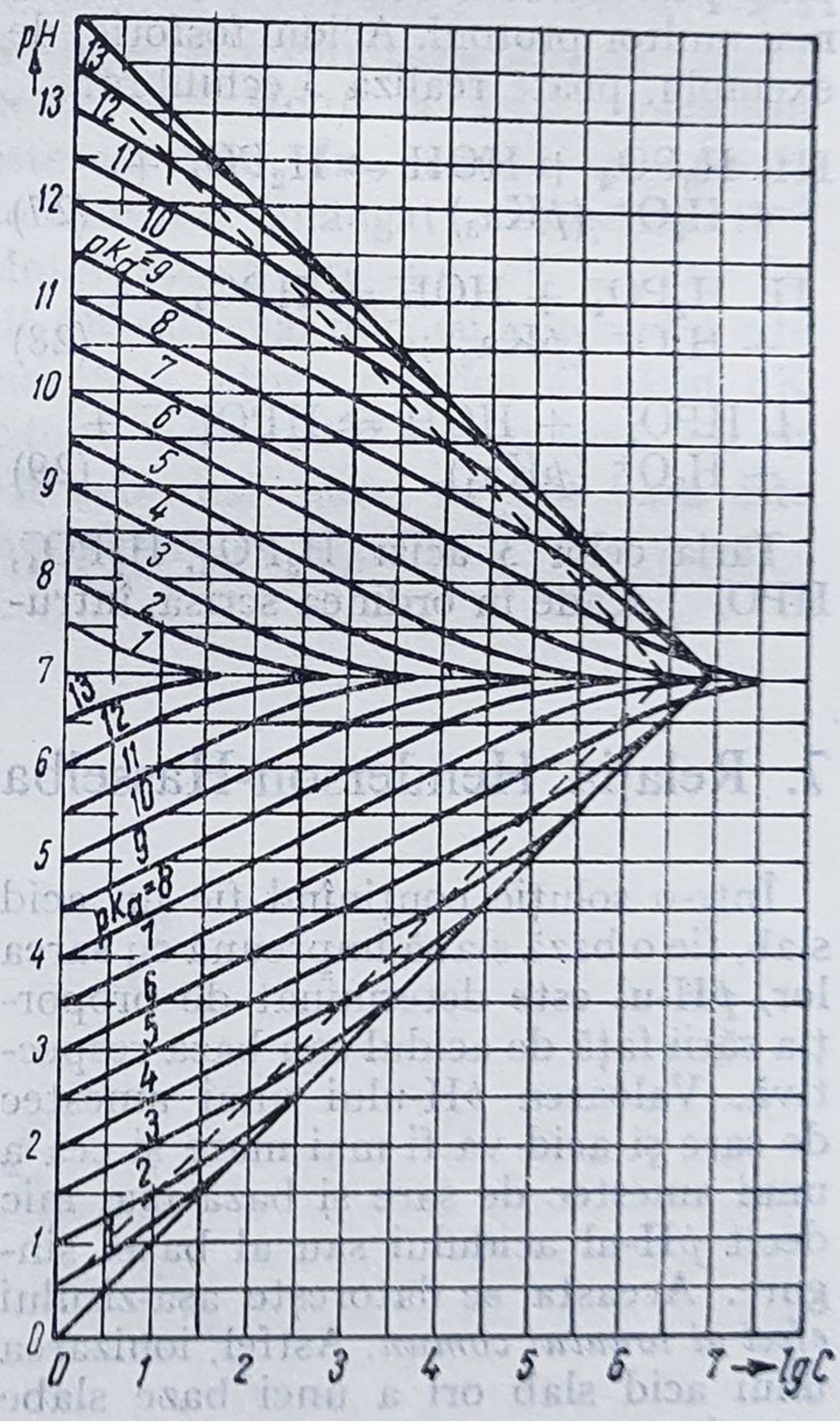


Fig. 8 — *Graficul lui Flood.*

8. Soluţii tampon (988, 1166, 1262)

Dacă la un litru de soluţie conţinînd 100 mEq NaCl şi care are un pH de 7,0 (neutru) se adaugă 0,1 mEq dintr-un acid puternic (HCl), pH-ul scade pînă la 4,0 (10^{-4} Eq ioni H^+/l). Adăugarea de 10 mEq HCl scade încă pH-ul pînă la 2,0 (10^{-2} Eq H^+/l). După cum se observă în fig. 9, adăugarea acidului tare la o astfel de soluţie modifică pH-ul considerabil. Se spune că soluţia respectivă este *netamponată*.

Soluţiile tampon sînt acelea la care adăugarea unor cantităţi importante de acid sau de bază tari modifică numai puţin concentraţia lor în H_3O^+. Astfel de soluţii sînt alcătuite din acizi slabi cu sărurile lor puternic disociate, sau din baze slabe cu sărurile lor puternic disociate.

Din relaţia Henderson-Hasselbalch (ecuaţia 30) rezultă că pH-ul unei soluţii ce conţine un acid cu baza sa conjugată depinde atît de constanta K a cuplului acid-bază respectiv, cît şi de raportul bază/acid.

Dacă luăm ca exemplu o soluţie conţinînd 1 Mol/l de amoniac şi 1 Mol/l de clorură de amoniu, aceasta din urmă va disocia formînd NH_4^+ (acidul conjugat al bazei NH_3) şi Cl^- (neutru din punctul de vedere al aciditătii). În final, soluţia va conţine $NH_3 = NH_4^+ = 1$ Mol/l. Relaţia Henderson-Hasselbalch (ecuaţia 30) devine: $p\mathrm{H} = p\mathrm{K}_a = 9{,}2$. Dacă acestei soluţii i se adaugă HCl pînă la concentraţia de 0,1 Mol/l, protonii rezultaţi din disocierea acidului tare HCl ($HCl + HOH \dashrightarrow H_3O^+ + Cl^-$) vor fi transferaţi unui acid mult mai slab care este NH_4^+ ($H_3O^+ + NH_3 \rightleftharpoons NH_4^+ + HOH$). În această reacţie 0,1 Mol/l de NH_3 vor fi transformaţi în 0,1 Mol/l de NH_4^+. Conform ecuaţiei Henderson-Hasselbalch, pH-ul acestei soluţii va fi de 9,1 ($p\mathrm{H} = 9{,}2 + \log \frac{1-0{,}1}{1+0{,}1} = 9{,}1$). Adăugarea în această soluţie a unei cantităţi de HCl suficiente să scadă în mod apreciabil pH-ul unei soluţii netamponate a dus la o modificare numai minimă de pH (de la 9,2 la 9,1).

În mod similar, o astfel de soluţie tampon se opune la fel de eficient şi împotriva scăderii concentraţiei ionilor de hidrogen. Adăugarea la soluţia de mai sus a unei baze tari (NaOH) pînă la cantitatea de 0,1 Mol/l va duce la transformarea a 0,1 Mol/l de NH_4^+ în 0,1 Mol/l NH_3 ($NaOH \rightarrow Na + OH$; $NH_4^+ + OH^- \rightleftharpoons NH_3 + HOH$). Aplicînd relaţia Henderson-Hasselbalch, pH-ul acestei soluţii va fi de 9,3 ($p\mathrm{H\text{-}ul} = 9{,}2 + \log \frac{1+0{,}1}{1-0{,}1} = 9{,}3$). Şi în acest caz adăugarea unei baze tari, într-o cantitate suficientă pentru a modifica substanţial pH-ul unei soluţii netamponate, va determina numai o creştere minimă de pH (de la 9,2 la 9,3).

Dintre sărurile acizilor slabi care au proprietăţi tampon amintim: lactatul de sodiu, bicarbonatul de sodiu şi fosfatul de sodiu. Curbele lor de titrare pot fi văzute în fig. 10. După cum se observă, spre deosebire de variaţiile

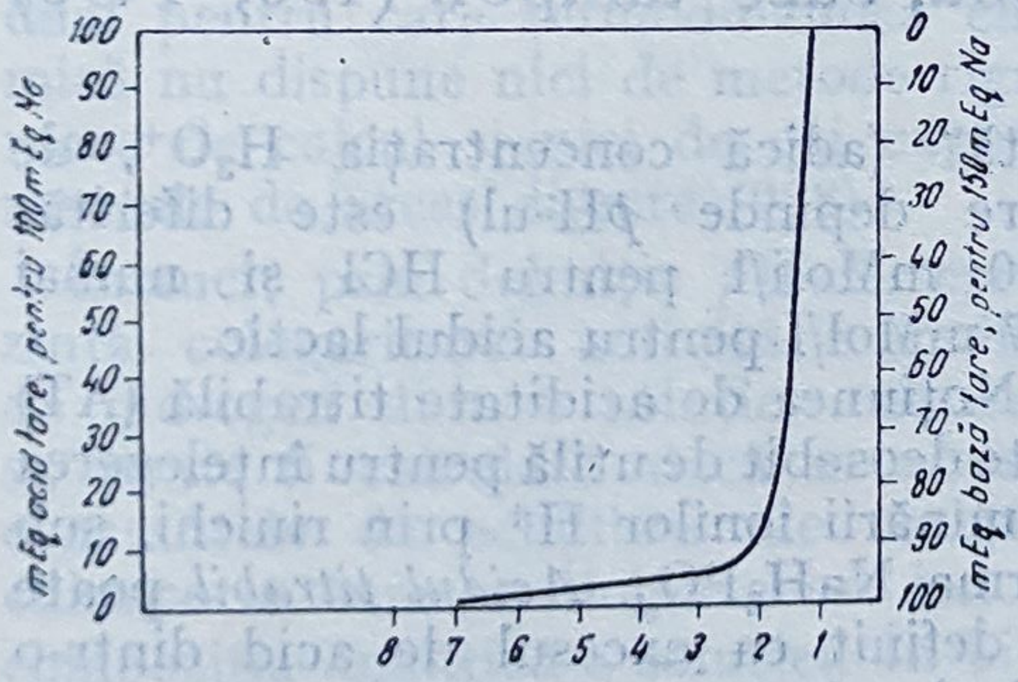


Fig. 9 — Curba titrării soluţiei de NaCl, cu un acid puternic.

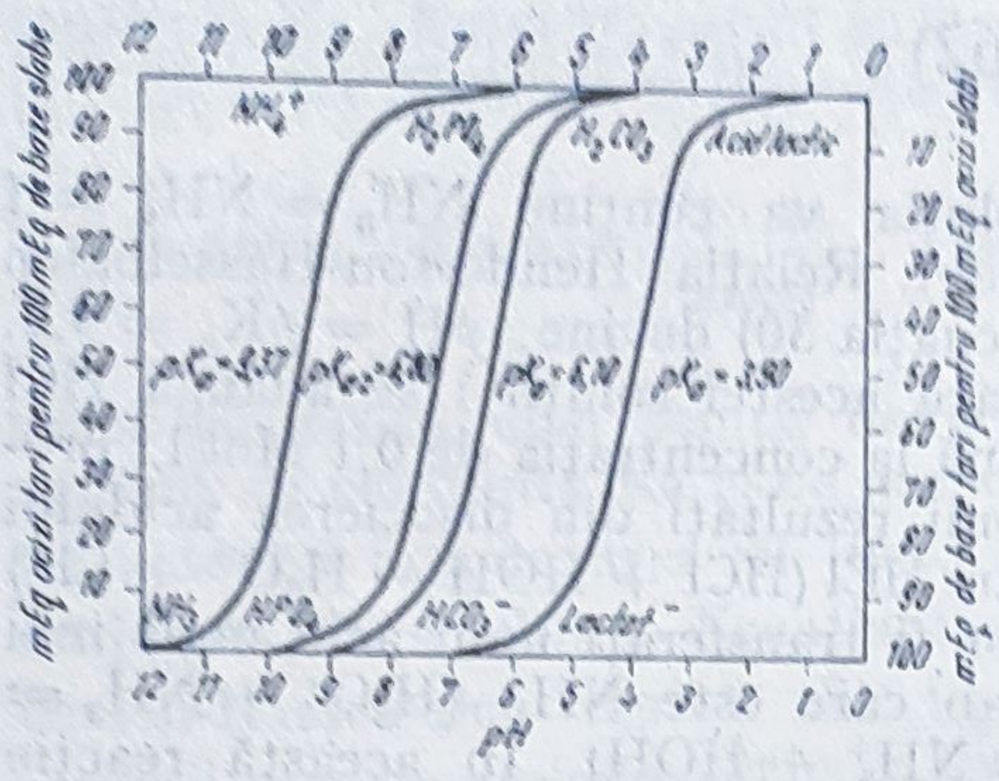


Fig. 10 — *Curbele de titrare ale cîtorva sisteme tampon, cu semnificație fiziologică.*

mari de *p*H al soluției netamponate de NaCl (fig. 9), adăugarea de acizi sau baze sistemelor tampon respective este însoțită de variații minime de *p*H. Se mai poate observa că în raport cu pK_a al sistemului respectiv, fiecare tampon are o zonă de *p*H în care efectul de „amortizare" a variațiilor acestuia este maxim.

Capacitatea de tamponare a unui sistem este maximă (variațiile *p*H-ului la adăugarea de acizi sau baze minime), atunci cînd raportul sare/acid este egal cu unitatea. Practic, raportul sare/acid poate varia între 1/10 și 10/1.

Dacă analizăm aspectul curbelor de titrare a două dintre sistemele tampon importante pentru echilibrul acidobazic al organismului, și anume cel al fosfatului de sodiu/acid fosforic și cel al bicarbonatului de sodiu/acid carbonic, se observă că *p*H-ul se modifică rapid prin adăugarea primei doze de 0,1 mEq acid puternic și mult mai puțin prin adăugarea cantităților ulterioare. Variațiile de *p*H sînt apoi importante la sfîrșitul curbei de titrare. Acțiunea tampon cea mai marcată se înregistrează pentru fosfați la un *p*H de 6,80 iar pentru bicarbonați la un *p*H de 6,10. Acțiunea tampon este practic nulă la *p*H-urile care depășesc *p*K-urile respective cu 1,5 unități. Judecînd după punctul lor K, fosfații sînt mai eficienți pentru menținerea *p*H-ului lichidelor organismului (*p*K mai apropiat de *p*H-ul normal extracelular) decît bicarbonatul (*p*K mai depărtat de *p*H-ul extracelular normal). Eficiența marcată a acestui din urmă tampon însă rezultă din concentrația mult mai mare a bicarbonatului (25 mEq/l) decît a fosfatului (1,0 mEq/l) în lichidul extracelular. În plus, prin caracterul volatil al acidului carbonic și posibilitatea eliminării de CO_2 prin plămîni, eficiența sa este excepțional de mare, ocupînd primul loc pe scara eficacității sistemelor tampon biologice.

9. Aciditate actuală, aciditate titrabilă, baze tampon (136, 1496)

Sørensen în 1909 (1520) a semnalat diferența care trebuie făcută între aciditatea actuală („adevărată") și aciditatea titrabilă (AT). Diferența dintre acești doi termeni reiese din exemplul următor: dacă în prezența fenolftaleinei ca indicator, se tratează cu o bază o soluție apoasă de HCl 0,1 M și o soluție apoasă de acid lactic, tot 0,1 M, aceste două soluții acide prezintă aceeași aciditate titrabilă. Aciditatea „adevărată" (adică concentrația H_3O^+, de care depinde *p*H-ul) este diferită: 100 mMoli/l pentru HCl și numai 3,7 mMol/l pentru acidul lactic.

Noțiunea de aciditate titrabilă (AT) este deosebit de utilă pentru înțelegerea eliminării ionilor H^+ prin rinichi, sub forma NaH_2PO_4. *Acidul titrabil* poate fi definit ca excesul de acid dintr-o soluție, determinat prin cantitatea de bază tare necesar a fi adăugată soluției

pentru a produce o stare finală dată. În cazul urinii, această stare finală este reprezentată de concentrația ionilor H^+ la *p*H-ul de 7,40. În mod similar *baza titrabilă* (BT) este definită ca excesul de bază din soluție, determinat prin cantitatea de acid tare necesar a fi adăugat soluției pentru a produce o stare finală dată. Pentru aceeași stare finală, o valoare AT pozitivă corespunde unei valori BT negative și invers.

Baze tampon într-un sistem înseamnă totalitatea bazelor slabe care acționează ca tampon la un anume *p*H. În organismul uman, de exemplu, la *p*H-ul 7,40 lactatul nu este o bază tampon. El poate fi însă o bază tampon dacă *p*H-ul soluției scade sub valoarea constantei *p*K a acidului lactic. Se pot defini bazele tampon (la o valoare dată a *p*H-ului) ca acele baze al căror pK_a se găsește în intervalul de ± 3 unități *p*H. Bazele cu un pK_a mai mic, la acest *p*H nu mai pot acționa ca baze, în timp ce bazele cu un pK_a mai mare, la *p*H-ul respectiv sînt complet transformate în acidul corespunzător.

10. Modalități de exprimare a echilibrului acidobazic (86, 276, 404, 988)

Simbolul *p*H a fost introdus de Sørensen (1520) pentru a exprima *exponentul ionului de hidrogen*. El se definește ca logaritmul cu semn schimbat (cologaritmul) activității ionilor de hidrogen ($pH = -\log a_{H^+}$). Spre exemplu, *p*H-ul 7,0 reprezintă exponentul cu semn schimbat al concentrației molare a H_3O^+, 10^{-7} Eq/l, adică logaritmul lui $[1/H^+]$, ori $-\log [H^+]$.

În formularea *p*H-ului nu se face nici o referire la faptul că ionul de H^+ este totdeauna solvatat și ca atare solventul nu poate lipsi în realitate din însăși definiția *p*H-ului. Mărimea a_{H^+} reprezintă activitatea unui ion individual pentru care termodinamica chimică nu dispune nici de metode riguroase de calcul și nici de căi experimentale de acces directe (988).

Întrucît prin definiție *p*H-ul reprezintă cologaritmul activității ionilor de hidrogen dintr-o soluție, valoarea sa poate fi calculată dacă se cunosc constantele de echilibru ale reacției chimice la care participă acest ion și compoziția analitică a soluției. În biologie însă, întrucît compoziția analitică a lichidelor biologice în care urmează a se determina *p*H-ul este necunoscută, acesta va fi apreciat experimental, potențiometric, după tehnica pe care o vom descrie ulterior (I, 9, *4*).

În ultima vreme, în literatura de specialitate s-au iscat discuții contradictorii privind modalitatea cea mai corectă și mai practică de exprimare a activității ionilor de hidrogen. Fiecare din cele trei alternative propuse au avantaje și dezavantaje:

— *p*H-ul, așa cum a fost definit, se exprimă în unități *arbitrare*, în care, pe scala valorilor, 7,0 indică, la fel de arbitrar, neutralitatea. Exprimarea aceasta este abstractă și numai utilizarea ei de aproape două treimi de secol îi conferă o semnificație care în prezent este adînc înrădăcinată în gîndirea medicală;

— activitatea ionilor de hidrogen (a_{H^+}) are o ordine de mărime foarte mică și dificil de exprimat, ca de exemplu, $10^{-7,4}$. Această exprimare este tot așa de puțin semnificativă din punct de vedere practic ca și exprimarea în unități *p*H;

— concentrația $[H_3O^+]$ sau a $[H^+]$ exprimată în nanoMol/l se apropie cel mai mult de modul nostru de gîndire. O serie de autori (530, 757, 924, 1316) se întreabă dacă nu este mai bine ca, de exemplu, pH-ul 7,40 să fie redat sub forma concentrației ionilor $[H^+]$ de 40 nEq/l, așa cum se exprimă concentrația cationilor și anionilor din organism. La un pH mai acid, concentrația ionilor H^+ va crește (la pH-ul de 6,70 ea va fi de 200 nEq/l), în timp ce la un pH mai alcalin, concentrația ionilor H^+ va scădea (la un pH de 7,80, de exemplu, ea va fi de 16 nEq/l).

O altă serie de autori (136, 276, 404, 518, 729, 730, 732) se opun acestei tendințe, argumentînd că, spre deosebire de Na^+, Cl^- etc., a căror concentrație în lichidele extracelulare are importanță fiziologică datorită semnificației lor chimice (cantității lor), $[H_3O^+]$ și $[OH^-]$ prezenți în soluție nu sînt solvați. Concentrația H^+ ori mai corect $[H_3O^+]$ nu poate fi obținută cu acuratețe prin măsurarea pH-ului soluțiilor apoase diluate. Transformarea valorii pH-ului în nanoechivalenți/l $[H^+]$ este incertă și probabil nu lipsită de erori.

11. Sistemele acidobazice biologice complexe (730, 988)

În mod obișnuit, o reacție acidobazică ce are loc în organismele animale se notează sub formă simplificată, ca de exemplu: $NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$. Trebuie avut în vedere însă faptul că donarea de protoni unei baze este un proces la care iau parte toți acizii și toate bazele prezente în mediul în care are loc reacția. Acest lucru trebuie subliniat, întrucît în soluțiile fiziologice sînt prezente totdeauna mai multe perechi conjugate acid-bază. Adăugarea unei baze sau a unui acid nou soluției modifică poziția de echilibru a tuturor perechilor acidobazice existente (fig. 11) ca urmare a donării sau a acceptării de protoni bazei sau acidului adăugat.

Pe de altă parte, cantitatea de protoni donați sau primiți de diferiții acizi și baze cînd o bază sau un acid sînt adăugate soluției depinde de doi factori: (a) de concentrația substanțelor respective și (b) de tăria perechilor acidobazice în raport cu pH-ul soluției.

Trebuie menționat, de asemenea, că în ciuda abundenței apei ca solvent, în mod practic ea nu contribuie la schimburile de protoni atunci cînd un acid sau o bază se adaugă lichidului extracelular, datorită abundenței la acest nivel a sistemelor *tampon* (baze conjugate mai tari decît H_2O și acizi conjugați mai tari decît H_2O). Și deși $[H_3O^+]$ este cel mai puternic acid, iar $[OH^-]$ cea mai puternică bază care pot

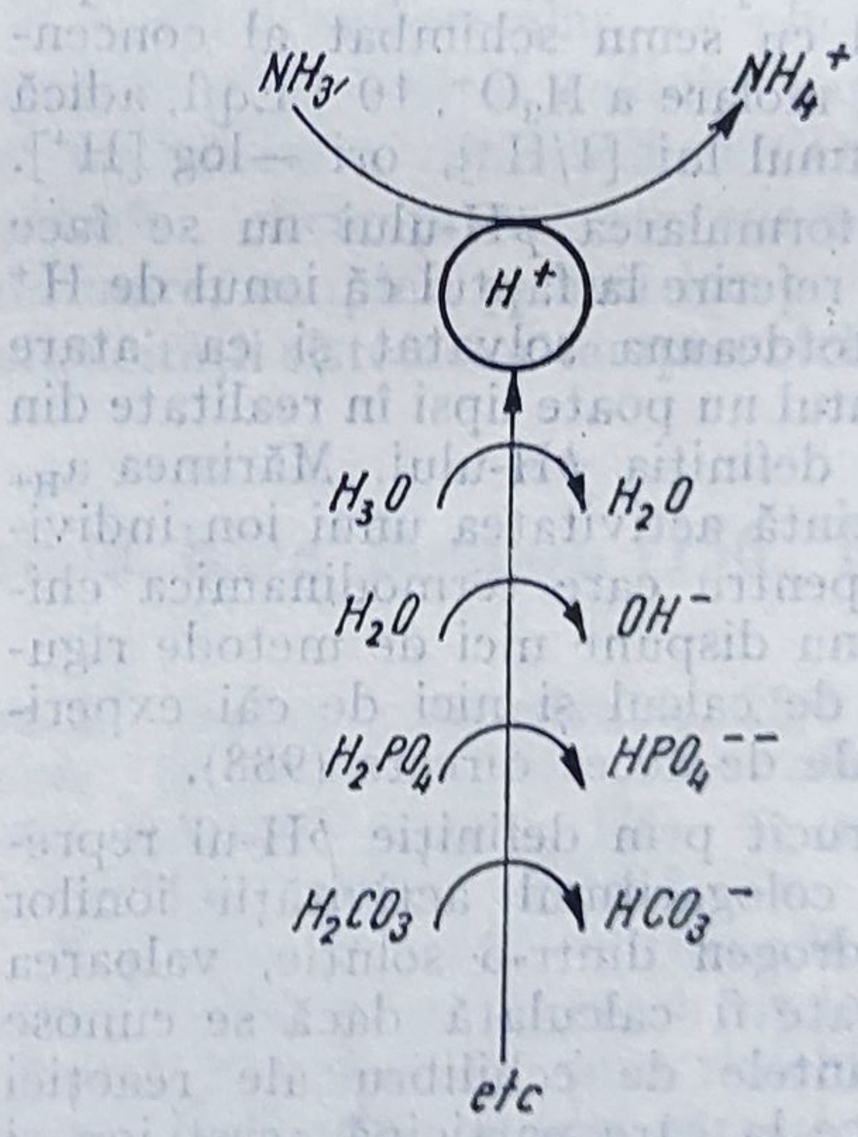


Fig. 11 — *Reacția acidobazică a unei soluții este determinată de participarea tuturor sistemelor capabile să doneze sau să accepte protoni.*

exista în soluţiile apoase, în lichidele biologice la pH-ul fiziologic, ambele se găsesc la concentraţii prea mici pentru a juca un rol semnificativ în schimburile protonice.

Modul în care se deplasează o reacţie acidobazică în organism, ca cea redată în ecuaţia:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2, \quad (32)$$

ţine de mai mulţi factori. O deviere la dreapta a reacţiei poate fi produsă de: creşterea ritmului de eliminare a CO_2 (scăderea CO_2 prin hiperventilaţie, de exemplu); adăugarea de HCO_3^- în sistem (perfuzie i.v. cu bicarbonat, de exemplu); transferarea de protoni sistemului, prin creşterea concentraţiei unui acid mai puternic în lichidele biologice (hiperproducţia de acid lactic, de exemplu). Deşi în toate aceste situaţii reacţia va fi scrisă la fel, atît cauza imediată (creşterea H^+ sau a HCO_3^- sau scăderea CO_2), cît şi cea iniţială (absenţa insulinei cu hiperproducţie de corpi cetonici, perfuzia i.v. cu o soluţie alcalină sau hiperventilaţia) pot fi foarte variabile.

3

Homeostazia acidobazică

1. Introducere

Compoziția ionică a mediului intern al vertebratelor se caracterizează printr-un echilibru remarcabil între principalul cation, Na^+, și principalii anioni, Cl^- și HCO_3^-. Această compoziție pare a fi răsunetul ionic al oceanelor primare în care, cu circa trei miliarde și jumătate de ani în urmă, au apărut primele forme de viață. Expresie a vestigiului oceanic ancestral, mediul intern al vertebratelor a conferit acestora o independență particulară care a condiționat dezvoltarea structurilor și funcțiilor complexe ale regnului animal.

Cu aproape un secol în urmă, Claude Bernarde a intuit că una dintre condițiile activității normale a celulelor este stabilitatea fizico-chimică a mediului care le scaldă, adică a lichidului extracelular pe care l-a numit „mediul intern". Datorită dinamismului proceselor ce au loc în ființele vii, această „stabilitate" trebuie concepută algebric, ca rezultanta unor mișcări continue în dublu sens: din interiorul celulelor, prin lichidele extracelulare către organele de eliminare; de la organele de aport, prin același lichid extracelular, către celule.

În cadrul stabilității fizico-chimice, constanța reacției acidobazice a acestui mediu interior este remarcabilă. Ea se datorește multiplelor mecanisme de reglare, care se caracterizează prin: a) *rapiditate* de intervenție (creșterea *p*H-ului datorită diminuării prin hiperventilație voluntară a pCO_2 va duce la scăderea compensatorie a HCO_3^-, minimalizînd în acest fel variația *p*H-ului); b) *sensibilitate* (o creștere sau o scădere a concentrației ionilor $[H_3O^+]$, cu numai 5 nEq/l, peste sau sub valoarea medie de 40 nEq/l, declanșează mecanismele de reglare compensatorie); c) *eficiență* remarcabilă (înainte ca *p*H-ul să scadă la valori incompatibile cu viața, organismul uman poate suporta invazia unei cantități acide depășind probabil 1000 mEq) și d) *complexitate* cu totul particulară (intervenția sistemelor tampon cu acțiune rapidă presupune schimbarea constantelor lor fizico-chimice, transferuri de protoni, modificarea repartiției electroliților în diferite sectoare hidroosmolare etc., în timp ce intervenția sistemelor de reglare definitivă presupune ajustarea funcțiilor complexe ale unor organe, ca rinichiul, plămînul și ficatul).

2. Reacția acidobazică a organismului (730, 1747)

a) **În lichidul extracelular,** limitele normale de variație ale *p*H-ului sînt cuprinse între 7,35 și 7,45, cu o medie de 7,40. Exprimată în concentrație [H_3O^+], media este de 40 nEq/l, iar limitele de variație 35—45 nEq/l. În sîngele arterial, *p*H-ul mediu este ceva mai mare (7,40) decît în cel venos și în lichidul interstițial (7,35). În această din urmă situație *p*H-ul mai scăzut este consecința concentrației mai mari a CO_2 care se află în echilibru cu H_2CO_3.

În aprecierea valorii *p*H-ului trebuie avută în vedere influența temperaturii mediului ambiant, întrucît *p*H-ul scade cu creșterea temperaturii. Aceasta explică de ce la vertebratele poikiloterme, *p*H-ul nu are o valoare constantă. Concentrația ionilor [H^+] crește direct proporțional cu temperatura corpului. La 28°C, de exemplu, *p*H-ul arterial determinat la 14 specii animale a indicat o valoare medie de 7,61 ± 0,10 (1309, 1312). Trebuie avut în vedere că reacția acidobazică a individului poate suferi modificări considerabile în condiții de hipertermie sau de hipotermie.

Dintre condițiile fiziologice, *efortul* scade *p*H-ul sîngelui, pînă la valori de 6,90 (720), datorită producției excesive de acid lactic (227, 1337). Transformarea acidului lactic în glicogen, la nivelul ficatului, duce rapid la normalizarea reacției acidobazice.

La indivizii normali, între *p*H-ul arterial și *p*H-ul venos central nu există diferențe semnificative. Sîngele venos central dă informații mai precise asupra tulburărilor acidobazice de origine respiratorie. Dacă în acest sector echilibrul acidobazic este normal, se poate presupune că și în sîngele arterial parametrii acidobazici vor fi normali. De cele mai multe ori o informație suficient de precisă poate fi culeasă prin determinarea echilibrului acidobazic pe sînge venos periferic. Posibilitatea ca o modificare a parametrilor acidobazici în sîngele venos să fie expresia unei tulburări locale, deși reală (1245), nu trebuie supraestimată.

b) **În lichidul intracelular** (14, 276, 307, 1668), încercările de determinare a *p*H-ului prin diferite metode (folosirea homogenatelor de celule distruse, de lichid extras din celule, utilizarea microelectrozilor introduși în celule sau aprecierea sa indirectă prin măsurarea intracelulară și extracelulară a concentrației acizilor organici și a bazelor slabe) nu au dus la rezultate satisfăcătoare (14, 276, 307). Metoda cea mai bună pare a fi cea indirectă: dacă se determină analitic concentrația totală a acizilor și bazelor pe ambele părți ale membranei celulare și dacă se măsoară *p*H-ul de o parte, se poate calcula *p*H-ul de cealaltă parte (276, 1488). Întrucît țesuturile reprezintă, de fapt, sisteme coloidale compartimentate, în care *p*H-ul poate fi diferit, valorile înregistrate sau determinate ale *p*H-ului i.c. trebuie considerate ca fiind „medii" (276, 1488).

Făcînd abstracție de dificultățile amintite, în ciuda progreselor tehnice care au pus la punct electrozi capilari ce pot determina *p*H-ul într-o cantitate de 0,1 nanolitri (1667), se apreciază, cu oarecare aproximație, că valorile normale ale *p*H-ului în celule se situează în jur de 6,90 (276, 282, 283, 460, 1488). Unele sectoare celulare, ca cele cerebrale și hepatice (589) și posibil și alte țesuturi, prezintă valori ale *p*H-ului ceva mai mari (în jur de 7,0) decît în celula musculară miocardică (6,95) sau scheletică (6,90), material biologic pe care s-a lucrat cel mai mult. Această din urmă valoare se înregistrează în celula musculară în repaus. În condiții de efort, *p*H-ul poate să scadă pînă la 6,40 (720, 1115). Rezistența deosebită a celulei musculare la acidoză exprimă

reacția de adaptare la cantitățile mari de acid lactic ce apar în efort și care necesită un mecanism de apărare eficient (1337).

Trebuie menționat că între echilibrul acidobazic extracelular și cel intracelular există oarecare independență (11, 12, 13, 1337). Valoarea pH-ului i.c. nu corelează în mod previzibil cu cea găsită în spațiul e.c., direcția de variație putînd fi uneori chiar opusă (276). În general, se apreciază că independența celulară față de modificările e.c. de pH se înregistrează numai în condiții de acidoză. Scăderea pH-ului e.c. nu modifică aparent pH-ul i.c. pînă ce valoarea primului nu scade sub 7,0. Sub această valoare însă, acidoza i.c. este din ce în ce mai frecvent întîlnită, astfel încît la un pH e.c. de 6,85 celula devine practic invariabil acidotică. În condiții de alcaloză metabolică e.c. însă, creșterea pH-ului și a $[HCO_3^-]$ plasmatic se însoțește de o creștere proporțională și promptă a alcalinității i.c. (1337).

Mai trebuie menționat că datorită difuzibilității mari a CO_2 prin membrana celulară, pH-ul apei i.c. este afectat într-o măsură mai mare de variațiile pH-ului e.c. produse de modificarea pCO_2, decît variațiile de pH la o pCO_2 constantă (276).

Interesul deosebit acordat cunoașterii reacției acidobazice i.c. este în legătură cu cinetica sistemelor enzimatice, dependentă în mare măsură de pH. Întrucît însă reacțiile enzimatice se presupune a se desfășura în unități subcelulare, valoarea exactă a pH-ului la acest nivel este în momentul de față imposibil de precizat (1488).

c) **În condiții patologice,** variațiile concentrației ionilor $[H_3O^+]$ sînt cuprinse între 16 nEq/l (pH 7,80) și 200 nEq/l (pH 6,70). Excursia concentrației ionilor $[H_3O^+]$ compatibilă cu viața (fig. 12) este mai mare în zona acidă (+160 nEq/l peste valoarea normală de 40 nEq/l) decît în zona alcalină (—24 nEq/l sub valoarea normală). Aceasta exprimă adaptarea organismului la agresiunea acidă, întîlnită frecvent atît în condiții fiziologice (alimentația obișnuită conține mai multe valențe acide decît bazice; în efort producția de acid lactic poate fi extrem de importantă etc.), cît și în condiții patologice (hiperproducție de corpi cetonici, retenție renală de sulfați, fosfați etc.).

În afară de acidozele metabolice „generale", trebuie avute în vedere și modificările „locale" ce pot surveni în anumite teritorii vasculare (1245). Față de valoarea medie normală a pH-ului din celulele miocardice ($6,95 \pm 0,02$), Efros (460) găsește în timpul unei ischemii acute o scădere remarcabilă (pH $6,64 \pm 0,08$). Nu știm ce relații există între scăderea i.c. miocardică a pH-ului în condițiile de ischemie și acidoza metabolică sistemică, deseori întîlnită în timpul unui infarct miocardic acut (59). Trebuie avut în vedere că la bolnavii cu insuficiență cardiacă, datorită

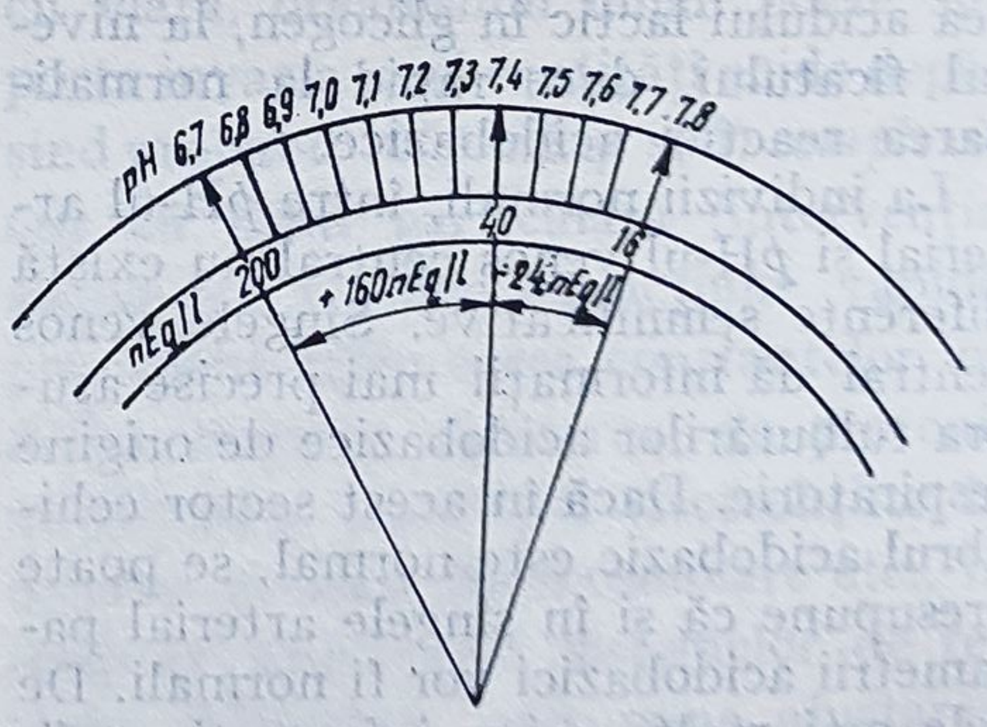


Fig. 12 — *Excursia pH-ului compatibilă cu viața este mai mare în zona acidă (+ 160 nEq/l față de 40 nEq/l, valoarea normală) decît în cea alcalină (—24 nEq/l).*

scăderii pCO_2 ca urmare a hiperventilației, pH-ul sanguin recoltat în artera pulmonară este de obicei mai mare decît cel întîlnit în circulația sistemică (243).

d) **În unele sectoare limitate ale organismului,** pH-ul poate fi foarte scăzut (sucul gastric atinge valori în jur de 1) sau, dimpotrivă, foarte crescut (sucul pancreatic are un pH situat în jur de 8,0). De asemenea (tabelul VIII), aciditatea urinară poate atinge o valoare minimă de 4,3 (moment în care concentrația ionilor H^+ este de 800 ori mai mare decît cea sanguină) și o valoare maximă de 8,0.

TABELUL VIII

Concentrația ionilor H^+ și a pH-ului în unele sectoare ale organismului

Lichidele organismului	Concentrația ionilor H^+		pH
	mEq/l	mMol/l	
Plasmă (normal)	0,00004	4×10^{-8}	7,40
Acidemie extremă	0,00020		6,70
Alcalemie extremă	0,00002		7,80
Aciditate urinară maximă	0,03	3×10^{-5}	4,50
Alcalinitate urinară maximă	0,000001	1×10^{-8}	8,0
Aciditate gastrică (parietală)	150	0,15	0,8
Suc pancreatic	0,000001	1×10^{-8}	8,0

Producția de acizi în organism

a) **În condiții fiziologice** sursele cele mai importante de acizi nevolatili în organism sînt proteinele și fosfolipidele. Se apreciază că un individ adult, aflat pe o dietă echilibrată (55% glucide, 30% lipide, 15%, proteine), conținînd aproximativ 2500 Kcal, prezintă o producție acidă netă (apreciată prin cantitatea de ioni H^+ eliminată prin rinichi) de 50—100 mEq/zi (673, 730, 850, 858, 1244). La copii, producția acidă este apreciată la 30—60 mEq/m²/24 h (850). S-a putut calcula că prin metabolizarea a 10 g proteine se eliberează 6—7 mEq ioni H^+ (850). Așa se explică observațiile mai vechi care arată că urinile animalelor erbivore sînt alcaline, în timp ce ale celor carnivore sînt acide. Ingestia prin dietă a acizilor sau a bazelor actuale sau potențiale, deci, va depinde de modul de alimentație (1473, 1474). Fructele, vegetalele, laptele și cafeaua conțin cationi anorganici (bazici) în exces față de anionii anorganici (acizi). Acest exces de cationi certifică prezența în aceste alimente a anionilor organici, ca citratul, lactatul etc., care sînt metabolizați pînă la bicarbonat, reprezentînd astfel ingestia de baze potențiale. Dimpotrivă, carnea, datorită conținutului ei în fosfoproteine, ouăle datorită fosfolipidelor din gălbenuș, conțin anioni anorganici în exces față de cationii anorganici. Acest exces de anioni atestă prezența în aceste alimente a cationilor organici, ca NH_4^+, care sînt metabolizați pînă la uree și H^+ reprezentînd în acest fel acizi potențiali (669, 928, 1070).

Evident, cantitatea de acizi sau de baze potențiale ingerate prin dietă va depinde de tipul alimentelor consumate

și de cantitatea acestora, în raport cu obiceiurile individuale. Principalele surse acide proteice și lipidice, indicate în tabelul IX, sînt următoarele:

TABELUL IX

Sursele de acizi și de baze în organism, după Harington și Leman, 1970, modificat (669)

Sursa	Adăugarea de H^+ ori HCO_3 și mecanismul
1. Metabolismul celular al dietei neutre și al constituenților celulari	
— glucide	glucoză $\xrightarrow{O_2}$ 2 lactat$^-$ + 2H^+
— lipide	trigliceride $\xrightarrow{O_2}$ acetoacetat$^-$ + H^+
— nucleoproteine	acizi nucleici $\xrightarrow{O_2}$ urați$^-$ + H^+
— aminoacizi sulfurați	metionină $\xrightarrow{O_2}$ uree + CO_2 + H_2O + $SO_4^{=}$ + 2H^+
2. Ingestia prin dietă de acizi ori baze preformate ori potențiale	
— fosfoproteine	fosfoserină $\xrightarrow[pH\ 7,4]{H_2O}$ ROH + $\frac{0,8\ HPO_4^{=}}{0,2\ H_2PO_4^-}$ + 1,8 H^+
— fosfolipide	lecitină $\xrightarrow[pH\ 7,4]{H_2O}$ ROH + $\frac{0,8\ HPO_4^{=}}{0,2\ H_2PO_4^-}$ + 1,8 H^+
— cationi metabolizabili (NH_4Cl, HCl, arginină etc.)	$R-NH_2^+ \cdot Cl^- \xrightarrow{O_2}$ uree + CO_2 + Cl^- + H^+
— anioni metabolizabili (citrat de K^+, lactat de Na^+ etc.)	$R-COO^- \cdot K^+ \xrightarrow{O_2}$ uree + CO_2 + HCO_3^-
3. Pierderi fecale de baze potențiale ori actuale	Pierderi fecale de $K^+ \cdot HCO_3^-$, acetat$^-$ de K^+, propionat$^-$ de K^+, butirat$^-$ de K^+ etc.

— aminoacizii sulfurați (cistină, cisteină și metionină) care prin oxidare și hidratare dau naștere la acid sulfuric după formula:

$$\begin{array}{l} CH_2{-}SH \\ | \\ CH{-}NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \xrightarrow{+3O} \begin{array}{l} CH_2SO_3H \\ | \\ CH{-}NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \xrightarrow{H_2O} \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH{-}NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + H_2SO_4$$

Forma de transport și eliminare urinară a acidului sulfuric o constituie sulfații care reprezintă aproximativ 65% din cei 50—100 mEq ioni H^+ conținuți în dietă (476, 764, 1340). Trebuie avut în vedere că aprecierea potențialului acidifiant al unei diete pornind de la cantitatea de sulf din alimente este imposibilă, întrucît o mare parte din el este eliminat sub formă neutră (730, 850, 1481);

— *fosfoproteinele și fosfolipidele* constituie o a doua sursă importantă de ioni H^+, prin acidul fosforic produs în cursul metabolizării lor. Fosforul acestor compuși este prezent ca monoesterii acidului ortofosforic și în fosfoproteine, ca diesteri și esteri pirofos-

faţi. Hidroliza legăturilor ester poate duce la formarea de acid fosforic liber. Acesta este eliminat din organism sub formă de fosfaţi mono- şi bibazici. În experienţe cu fosfoproteine purificate din soia, Lennon şi col. (928) găsesc o producţie netă acidă de 56 mEq pentru 100 g proteine, sau de 3,9 mEq pentru 1 g azot. Azotul proteinelor animale (carnea) dă naştere pentru 1 g de azot la 2,9 mEq acizi. Aproximativ 35% din ionii H^+ produşi în metabolismele intermediare au această origine;

— metabolizarea *nucleoproteinelor* constituie o sursă minoră de ioni H^+, eliminaţi prin urină sub formă de acid uric. Întrucît pK-ul său la 37°C este de 5,6, în organism el este disociat (304).

În afara acestor acizi *nevolatili*, a căror eliminare este obligatoriu renală, în procesele metabolice iau naştere cantităţi mari de CO_2. Deşi bioxidul de carbon *per se* este un gaz care nu conţine în structura sa moleculară ioni H^+, în lichidele biologice el devine un acid prin reacţia:

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-. \quad (34)$$

Acidul carbonic este un acid slab, astfel încît nu toţi ionii H^+ prezenţi în molecula sa vor fi eliberaţi în soluţie. Se apreciază că, probabil, mai puţin de 20% din protonii produşi prin formarea sa vor exercita o influenţă asupra proprietăţilor fizice ale lichidului extracelular. Totuşi, creşterea concentraţiei H_2CO_3 va duce la o creştere a ionilor H^+ disociaţi, cu scăderea consecutivă a bazei majore extracelulare, bicarbonatul.

După cum se observă în fig. 13, principalele organe de eliminare a acizilor produşi în organism sînt rinichiul

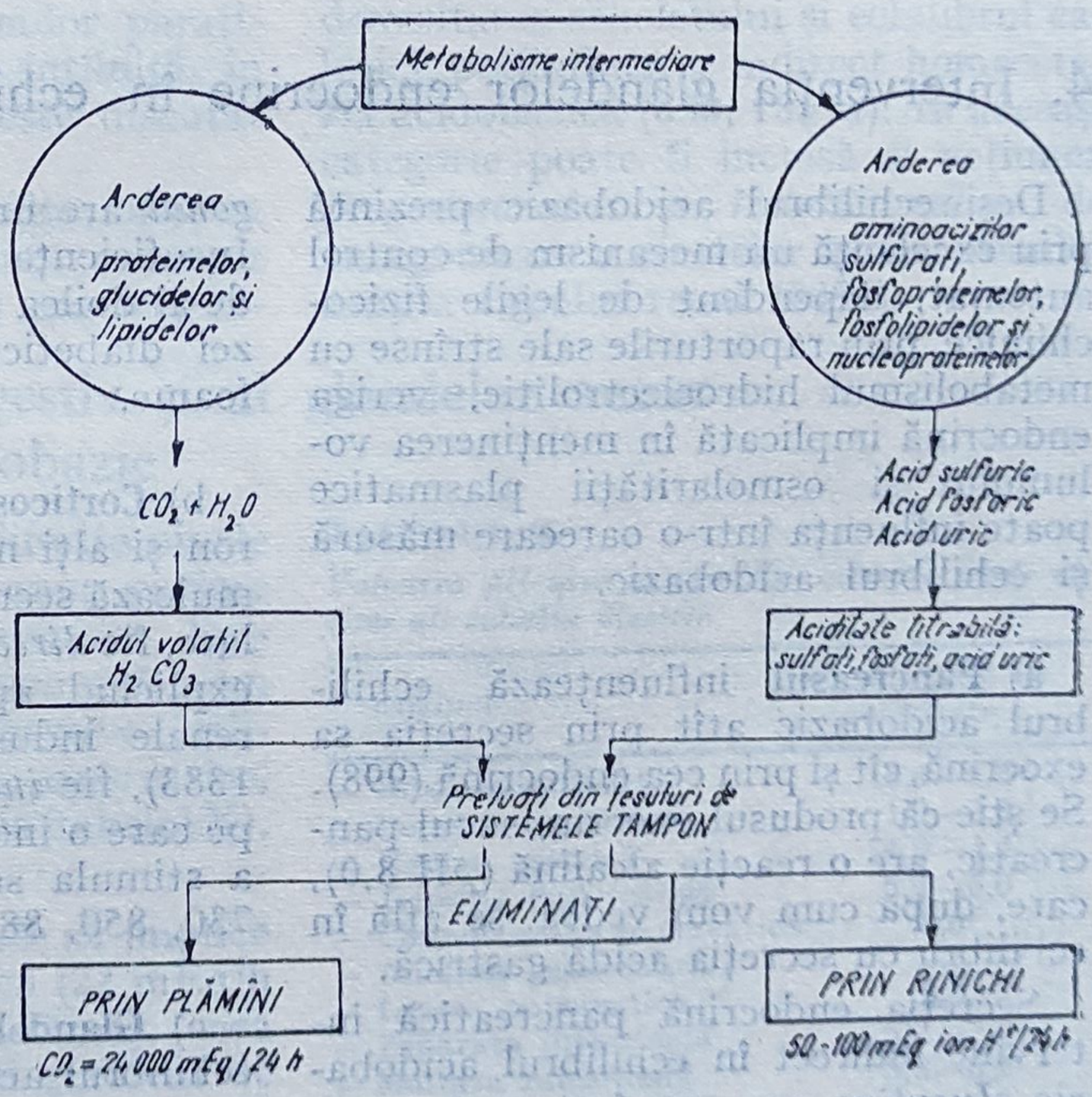


Fig. 13 — Eliminarea ionilor H^+ apăruţi în procesele fiziologice ale organismului.

(pentru acizii nevolatili) și plămînul (pentru unicul acid volatil cu semnificație fiziologică, H_2CO_3). Modul în care aceste organe intervin în menținerea homeostaziei acidobazice va fi tratat în capitolele 5 și 6. Pentru ca, de la locul de producere (țesuturile periferice) și pînă la organele de eliminare (rinichiul și plămînul), acizii volatili și nevolatili să fie transportați fără ca echilibrul acidobazic să se modifice, un rol cu totul particular îl joacă *sistemele tampon* ale organismului. Ele reprezintă prima linie de apărare împotriva agresiunii acide sau bazice, acționînd rapid și eficient, printr-un mecanism fizico-chimic automat care va fi tratat în capitolul 4.

b) **În condiții patologice** oxidarea incompletă a glucidelor și lipidelor simple poate duce la acumularea în sînge a unor acizi organici destul de puternici, ca acidul lactic și piruvic, acidul acetilacetic, betahidroxibutiric, acidul citric, acizii grași liberi, acumulare care caracterizează cele mai frecvente acidoze metabolice întîlnite în practica medicală și care vor fi tratate pe larg în partea a doua a lucrării. Trebuie totuși menționat că toți acești acizi organici sînt produși continuu în organism. Datorită ritmului lor de metabolizare proporțional cu ritmul de producere, concentrația plasmatică va fi totdeauna mică. Acidul lactic, spre exemplu, produs în cantități mari în celulele musculare, va fi preluat de ficat pentru a fi oxidat în ciclul lui Krebs ori transformat în glicogen. Datorită pragului renal de eliminare a lactatului, mult mai înalt decît concentrația sa normală în plasmă (1 mEq/l), acidul lactic practic nu apare în urina indivizilor normali.

4. Intervenția glandelor endocrine în echilibrul acidobazic

Deși echilibrul acidobazic prezintă prin excelență un mecanism de control automat, dependent de legile fizico-chimice, prin raporturile sale strînse cu metabolismul hidroelectrolitic, veriga endocrină implicată în menținerea volumului și osmolarității plasmatice poate influența într-o oarecare măsură și echilibrul acidobazic.

a) **Pancreasul** influențează echilibrul acidobazic atît prin secreția sa exocrină, cît și prin cea endocrină (998). Se știe că produsul exocrin, sucul pancreatic, are o reacție alcalină (*p*H 8,0), care, după cum vom vedea, se află în echilibru cu secreția acidă gastrică.

Secreția endocrină pancreatică intervine indirect în echilibrul acidobazic. *Insulina* are un efect anticetogenetic binecunoscut, în timp ce *glucagonul* are un efect opus (1092, 1093). Insuficiența primului sau excesul celui de-al doilea stau la originea acidocetozei diabetice sau a cetoacidozei de foame.

b) **Corticosuprarenala**, prin aldosteron și alți mineralocorticosteroizi, stimulează secreția acidă în celulele tubulare, fie *direct* (535, 591, 625, 949, 1211) explicînd apariția alcalozei tubulare renale indusă de steroizi (564, 638, 1383), fie *indirect*, prin depleția de K^+ pe care o induce și care este cunoscută a stimula secreția acidă renală (273, 730, 850, 885).

c) **Glandele paratiroide** influențează echilibrul acidobazic prin controlul pe care ele îl exercită asupra țesutului osos, principalul rezervor potențial de

baze din organism (133, 1043). Se știe că țesutul osos este alcătuit din cristale de hidroxiapatită ($3\,Ca_3\,(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$), acoperite de un strat amorf conținînd Na^+, Ca^{++}, Mg^{++} sub formă de carbonați și citrați. Cantitatea sărurilor de Ca^{++} prezente în os este în jur de 50 000 mEq (61). Eliberarea calciului din hidroxiapatită (decalcifierea) este accelerată de hormonul paratiroidian, probabil prin stimularea secreției de citrat de către osteoclaste (133, 850). Odată cu desfacerea unui Mol de hidroxiapatită, 9,2 Eq de baze titrabile sînt eliberate în lichidul extracelular:

$$10\,Ca^{++} + 4{,}8\,HPO_4^{--} + 1{,}2\,H_2PO_4^- + 2H_2O \rightleftharpoons (Ca_3\,(PO_4)_2)_3 \cdot Ca(OH_2)_2 + 9{,}2\,H^+.$$

Se apreciază că în perioada de creștere osoasă, depunerea în schelet a 1 g Ca eliberează aproximativ 20 mEq acizi nevolatili (850), puși la dispoziția rinichiului pentru eliminare.

Rolul posibil al hormonilor paratiroidieni în decalcifierea întîlnită în acidozele cronice renale este discutat în capitolele 14 și 15.

Pe lîngă creșterea bazelor tampon ale spațiului extracelular necesare luptei împotriva acidozei cronice, hiperactivitatea paratiroidiană crește clearance-ul renal al fosfaților mobilizați prin rezorbția osoasă, care vor fi utilizați pentru eliminarea unei cantități suplimentare de ioni H^+ sub formă de aciditate titrabilă (1249, 1306).

O influență directă a hormonilor paratiroidieni asupra homeostaziei acidobazice este sugerată de datele lui Hellman și col. (708 a). Atît la om, cît și la cîini paratiroidectomizați, perfuzia acestui hormon duce la o creștere a *p*H-ului urinar și la o scădere a acidității titrabile și a amoniului, efect instalat la 10—30 min după începerea perfuziei. Ei consideră că hormonul paratiroidian poate acționa inhibînd schimbul tubular $Na^+ — H^+$ și scăzînd gradientul de concentrație al ionilor H^+ produs între celule și lumenul tubular.

d) **Alți hormoni,** ca **somatotropul** (care stimulează creșterea osoasă), hormonul *tiroidian* (capabil să influențeze dezvoltarea scheletului și echilibrul caloric), pot influența indirect homeostazia acidobazică (850, 1857a). În aceeași categorie poate fi inclusă și acțiunea *progesteronului* și *testosteronului,* de antagonizare a efectelor aldosteronului asupra tubului renal (809a).

5. Rolul tubului digestiv și al glandelor anexe în echilibrul acidobazic

Datorită prezenței, la diferite nivele ale tubului digestiv, a unor enzime implicate în digestia proteinelor, lipidelor și glucidelor care acționează la un *anumit* *p*H, secrețiile digestive (salivare, gastrice, intestinale, pancreatice, biliare) au o anumită reacție (tabelul X).

a) **Secreția gastrică** poate să implice o producție acidă puternică (22 mEq/h după stimulare prin histamină), ceea ce presupune crearea unui gradient de concentrație a ionilor H^+ între plasmă și sucul gastric mergînd pînă la

TABELUL X

Valoarea pH-ului la care sînt activate unele enzime ale tubului digestiv

Enzima	*p*H-ul optim de activitate
— Amilaza salivară	6,6—6,8
— Pepsina gastrică	1,0—2,0
— Renina gastrică	4,0—4,1
— Tripsina pancreatică	5,2—6,0
— Chimotripsina pancreatică	8,0
— Amilaza pancreatică	7,1
— Lipaza pancreatică	8,0
— Zaharaza intestinală	5,0—7,0
— Maltaza intestinală	5,8—6,2
— Lactaza intestinală	5,4—6,0
— Fosfataza intestinală	8,6

baze din organism (133, 1043). Se știe că țesutul osos este alcătuit din cristale de hidroxiapatită ($3\,Ca_3\,(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$), acoperite de un strat amorf conținînd Na^+, Ca^{++}, Mg^{++} sub formă de carbonați și citrați. Cantitatea sărurilor de Ca^{++} prezente în os este în jur de 50 000 mEq (61). Eliberarea calciului din hidroxiapatită (decalcifierea) este accelerată de hormonul paratiroidian, probabil prin stimularea secreției de citrat de către osteoclaste (133, 850). Odată cu desfacerea unui Mol de hidroxiapatită, 9,2 Eq de baze titrabile sînt eliberate în lichidul extracelular:

$$10\,Ca^{++} + 4{,}8\,HPO_4^{--} + 1{,}2\,H_2PO_4^{-} + 2H_2O \rightleftharpoons (Ca_3\,(PO_4)_2)_3 \cdot Ca(OH_2)_2 + 9{,}2\,H^+.$$

Se apreciază că în perioada de creștere osoasă, depunerea în schelet a 1 g Ca eliberează aproximativ 20 mEq acizi nevolatili (850), puși la dispoziția rinichiului pentru eliminare.

Rolul posibil al hormonilor paratiroidieni în decalcifierea întîlnită în acidozele cronice renale este discutat în capitolele 14 și 15.

Pe lîngă creșterea bazelor tampon ale spațiului extracelular necesare luptei împotriva acidozei cronice, hiperactivitatea paratiroidiană crește clearance-ul renal al fosfaților mobilizați prin rezorbția osoasă, care vor fi utilizați pentru eliminarea unei cantități suplimentare de ioni H^+ sub formă de aciditate titrabilă (1249, 1306).

O influență directă a hormonilor paratiroidieni asupra homeostaziei acidobazice este sugerată de datele lui Hellman și col. (708 a). Atît la om, cît și la cîini paratiroidectomizați, perfuzia acestui hormon duce la o creștere a *p*H-ului urinar și la o scădere a acidității titrabile și a amoniului, efect instalat la 10—30 min după începerea perfuziei. Ei consideră că hormonul paratiroidian poate acționa inhibînd schimbul tubular $Na^+ — H^+$ și scăzînd gradientul de concentrație al ionilor H^+ produs între celule și lumenul tubular.

d) **Alți hormoni,** ca **somatotropul** (care stimulează creșterea osoasă), hormonul *tiroidian* (capabil să influențeze dezvoltarea scheletului și echilibrul caloric), pot influența indirect homeostazia acidobazică (850, 1857a). În aceeași categorie poate fi inclusă și acțiunea *progesteronului* și *testosteronului,* de antagonizare a efectelor aldosteronului asupra tubului renal (809a).

5. Rolul tubului digestiv și al glandelor anexe în echilibrul acidobazic

Datorită prezenței, la diferite nivele ale tubului digestiv, a unor enzime implicate în digestia proteinelor, lipidelor și glucidelor care acționează la un *anumit* *p*H, secrețiile digestive (salivare, gastrice, intestinale, pancreatice, biliare) au o anumită reacție (tabelul X).

a) **Secreția gastrică** poate să implice o producție acidă puternică (22 mEq/h după stimulare prin histamină), ceea ce presupune crearea unui gradient de concentrație a ionilor H^+ între plasmă și sucul gastric mergînd pînă la

TABELUL X

Valoarea pH-ului la care sînt activate unele enzime ale tubului digestiv

Enzima	*p*H-ul optim de activitate
— Amilaza salivară	6,6—6,8
— Pepsina gastrică	1,0—2,0
— Renina gastrică	4,0—4,1
— Tripsina pancreatică	5,2—6,0
— Chimotripsina pancreatică	8,0
— Amilaza pancreatică	7,1
— Lipaza pancreatică	8,0
— Zaharaza intestinală	5,0—7,0
— Maltaza intestinală	5,8—6,2
— Lactaza intestinală	5,4—6,0
— Fosfataza intestinală	8,6

1/1 000 000, cu realizarea unui pH care poate să scadă sub 1,0 (1313a). Mecanismul secreției active de ioni H^+ în stomac a fost comparat cu cel existent la nivelul tubului renal, deși în această din urmă situație, gradientul de concentrație al ionilor H^+ rămîne sub 1/1 000. În acest proces (fig. 14), pentru fiecare ion H^+ secretat de celulele parietale, un ion HCO_3^- este eliberat în sîngele venos (363, 397, 737), aceasta explicînd unda alcalină sanguină înregistrată postprandial.

b) **Secreția pancreatică, biliară** și **intestinală** au, dimpotrivă, o reacție alcalină (între 7,0 și 8,0). Secreția ducturilor pancreatice pare a fi similară cu cea gastrică, cu diferența că sensul reacțiilor implicate este invers (fig. 14). În timp ce Na^+ și HCO_3^- trec în canalul pancreatic, ionii H^+ și Cl^- trec în venele pancreatice (998). Datorită reacției diferite a sucului gastric cu celelalte secreții digestive, bilanțul reacției acidobazice în tubul digestiv în timpul digestiei este echilibrat. Cantitatea de HCO_3^- în exces față de cea necesară tamponării HCl în intestin va fi reabsorbită (850).

c) **Eliminarea de baze actuale sau potențiale prin scaun.** Scaunul conține cationi anorganici în exces față de anionii anorganici. Apa din scaun conține aproximativ 40 mEq HCO_3^-/l și cca 180 mEq anioni organici, în special acetat, ca și alți acizi organici cu lanț scurt. Acești anioni organici pot fi priviți ca reprezentînd pierderea de bicarbonat potențial. La adultul aflat pe o dietă obișnuită, cele 100—150 g fecale eliminate conțin aproximativ 35 mEq anioni organici, incluzînd bicarbonatul. Deși cantitatea de anioni organici din scaun poate varia cu dieta, chiar la indivizii a căror alimentație conține un exces de cationi organici (cu potențial acid), scaunul va conține un exces de anioni organici (cu potențial alcalin), indicînd o pierdere netă de baze (669, 810, 926, 927). Fernandez și col. (513) apreciază că 1—2 mEq de lactat provenit din metabolizarea glucidelor alimentare sînt eliminați zilnic sub formă de săruri prin scaun. În condiții patologice (diaree), pierderile digestive de baze pot fi atît de importante încît condiționează apariția unei acidoze metabolice importante.

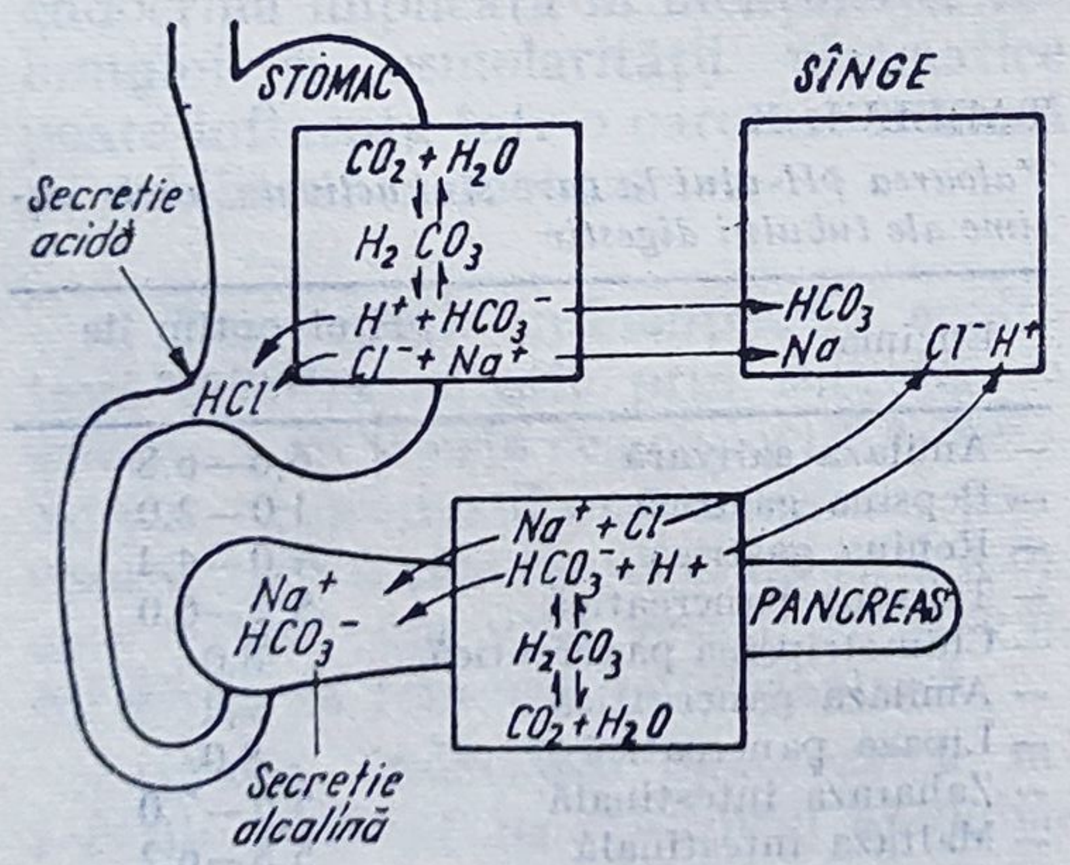


Fig. 14 — Mecanismul probabil al secreției gastrice acide și al secreției pancreatice alcaline.

d) **Rolul ficatului** în menținerea echilibrului acidobazic este cu totul deosebit. Ca sediu al proceselor metabolice în care sînt prelucrați o serie de acizi (acidul lactic, acizii grași liberi, acidul acetilacetic, acidul betahidroxibutiric) sau potențial acizi (unii aminoacizi, fosfolipidele), ficatul participă activ în procesele acceptoare sau donatoare de protoni. Pentru a sublinia rolul său în prevenirea uneia dintre cele mai grave tulburări ale echilibrului acidobazic, acidoza lactică, vom reaminti că zilnic în organism ia naștere o cantitate enormă de acid lactic, apreciată de Kreisberg (879), pentru un individ adult de 70 kg, la 140 g/zi. Sursele cele mai importante sînt reprezentate de organele în care glicoliza anaerobă este apreciabilă: mușchi (îndeosebi în efort), globulele roșii

(care nu pot utiliza acizii grași), nevroglia, medulara renală, retina și mucoasa intestinală (45, 907, 1092). Aproximativ 50—60% din cantitatea produsă în organismul uman derivă din arderea incompletă a glucozei (880), 20% din alanină (879), restul avînd o origine neprecizată. Utilizarea lactatului are loc în diferite țesuturi: mușchi striat, miocard (fibra miocardică consumă de trei ori mai mult lactat decît glucoză), creier și mai ales în ficat (45) unde Rowell și col. (1390) apreciază o ardere zilnică de aproximativ 24 g. Transformarea acidului lactic se face fie pe calea oxidării pînă la CO_2 și H_2O, fie prin gluconeogeneză, refăcînd stocurile hepatice de glicogen pe calea ciclului lui Cori (1092). Din punctul de vedere al echilibrului acidobazic este important de știut că, indiferent de sursă, captarea unui ion [lactat$^-$] și metabolizarea sa pînă la CO_2 și H_2O se însoțește de captarea unui ion H^+, după cum producerea de acid lactic din glucoză, în țesuturi, eliberează ionul [lactat$^-$] și un proton (ion H^+). Evident, dezechilibrul dintre producția de acid lactic și utilizarea sa (care are loc în mare măsură în ficat) poate duce la creșterea concentrației plasmatice de [lactat$^-$] și apariția uneia dintre cele mai grave acidoze metabolice, care va face obiectul capitolului 13.

Principiile guvernînd relația dintre producția și consumul de acid lactic pot fi aplicate și la producția altor acizi organici, dintre care o semnificație patologică cu implicații directe asupra echilibrului acidobazic o are hiperproducția de corpi cetonici, care are loc la nivelul ficatului. Acest organ captează precursorii corpilor cetonici, acizii grași, cu o intensitate proporțională cu concentrația lor plasmatică, aceasta fiind la rîndul ei reglată de intensitatea lipolizei în țesutul adipos, care depinde de echilibrul dintre acțiunea hormonului antilipolitic (insulina) și cea a hormonilor lipolitici (glucagonul, hormonul de creștere, catecolaminele). În stările de cetoză spontană (post, diabet decompensat) se observă o scădere a insulinemiei și o creștere a concentrației plasmatice a hormonilor lipolitici (117). Captarea periferică a acizilor cetonici de către țesuturile extrahepatice capabile să-i oxideze (miocardul, mușchiul scheletic, rinichiul, țesutul adipos, creierul) nu depinde numai de concentrația lor plasmatică, ci și de prezența sau absența secreției de insulină. Deși în stările hipercetonemice poate fi evidențiată o subutilizare periferică a corpilor cetonici (117, 514, 1475), *primum movens* al cetoacidozelor constă în hiperproducția lor hepatică (117). Descrierea acidozei metabolice ce apare în aceste situații va face obiectul capitolului 12.

4

Sistemele tampon ale organismului

1. Introducere

Producția de acizi volatili (H_2CO_3) și nevolatili (acid sulfuric, acid fosforic, acid lactic etc.) în organism are loc continuu. Organele care participă la înlăturarea lor (plămînul pentru H_2CO_3, rinichiul pentru sulfați și fosfați, ficatul pentru acidul lactic sau acizii cetonici) posedă o capacitate funcțională mult mai mare decît cea solicitată în condiții obișnuite. Totuși, în situațiile în care producția acidă este mare (ca, de exemplu, în timpul unui efort intens), cînd se administrează i.v. un acid (HCl sau NH_4Cl) sau cînd organele de reglare definitivă nu pot înlătura rapid acidul format (de exemplu, țesuturile periferice și ficatul, în cursul unei cetogeneze intense ocazionate de absența insulinei și excesul de glucagon), *p*H-ul lichidelor biologice riscă a trece în zona incompatibilă cu viața (limita inferioară fiind apreciată între *p*H 6,70—6,80). Aceasta se datorește unei oarecare *latențe* în intervenția mecanismelor de reglare definitivă a echilibrului acidobazic. În plus, transportul ca atare al acizilor formați în organism, de la locul de producție (țesuturi) la organele de eliminare (plămîn, rinichi, ficat), ar produce extracelular fluctuații ale concentrației ionilor H^+ incompatibile cu viața. Iată de ce intervenția *sistemelor tampon* ale organismului are o importanță cu totul particulară în menținerea homeostaziei acidobazice. Această importanță rezultă bine dintr-o experiență a lui Pitts (1258), ale cărei rezultate sînt redate grafic în fig. 15. Autorul a perfuzat un cîine normal cîntărind 19,7 kg (conținînd 11,4 l apă) cu o cantitate de 156 mEq HCl 0,1 N. După 1 h și 30 min (timp cît a durat perfuzia), *p*H-ul a scăzut de la 7,44 la 7,14. Dacă aceeași cantitate de HCl este adăugată unei cantități de apă egale cu cea existentă în animalul respectiv (11,4 l), *p*H-ul scade rapid, după adăugarea primelor cantități, ajungînd în final la 1,84. Întrucît

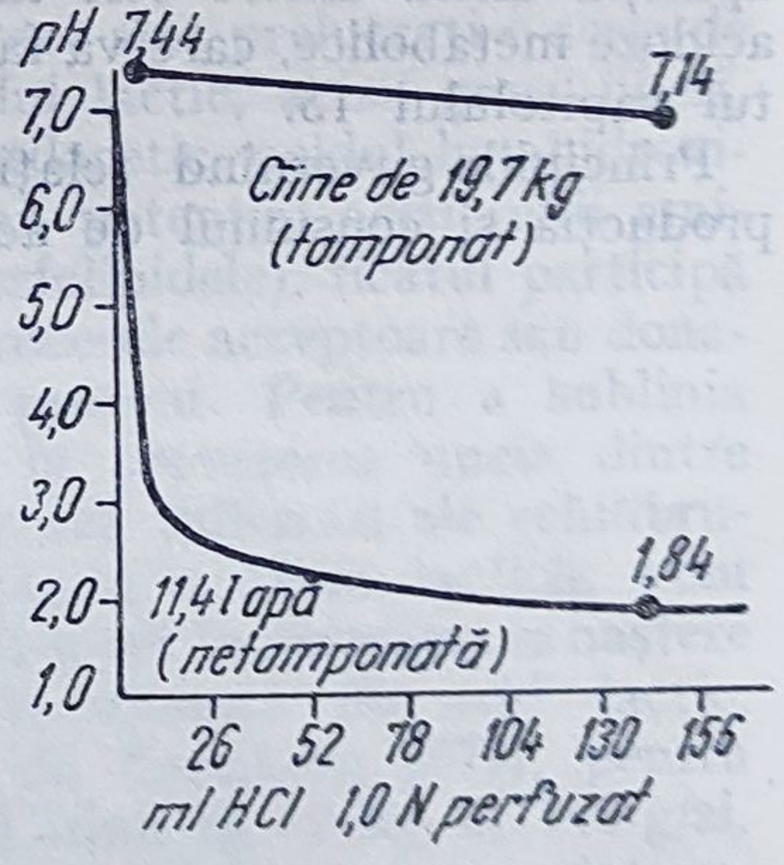


Fig. 15 — *Variațiile comparative de pH produse prin perfuzia i.v. a 156 ml HCl 1N, la un cîine de 19,7 kg și aceeași cantitate de acizi adăugată la 11,4 l apă, după Pitts, 1952—1953 (1258).*

în intervalul de timp cît a durat perfuzia, eliminarea renală de acid a fost neglijabilă, se presupune că prevenirea scăderii marcate a *p*H-ului (numai pînă la 7,14 față de 1,84 produs în soluția netamponată) se datorește intervenției primei linii de apărare împotriva invaziei acide, reprezentată de sistemele tampon. După cum vom vedea, aceste sisteme tampon se găsesc repartizate în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului, capacitatea tampon cea mai mare fiind localizată în interiorul celulelor (1569, 1655, 1766).

2. Acțiunea tampon și valoarea tampon (393)

După cum reiese din exemplul redat în fig. 15 într-o soluție netamponată, adăugarea unui acid scade *p*H-ul și, în același mod, adăugarea unei baze crește *p*H-ul. Existența în soluție a unor molecule care pot capta sau ceda ioni H^+, chiar dacă nu previn, minimalizează creșterea sau scăderea concentrației ionilor H^+ printr-o *acțiune tampon* (vezi cap. 2). Deși în organism există mai multe sisteme tampon care lucrează în interdependență, toate acționează după un mecanism similar, datorită existenței în soluție a unei molecule sau a unei perechi de molecule capabile să accepte sau să doneze un proton (ion H^+). Un exemplu de tampon este gruparea carboxil (—COOH) a aminoacizilor. Dizolvat în apă, un astfel de acid disociază:

$$R - COOH + H_2O \rightleftharpoons R - COO^- + H_3O^+.$$

Dacă în soluție concentrația ionilor H^+ crește, reacția deviază la stînga (ionul H^+ se combină cu anionul refăcînd molecula nedisociată) prevenind scăderea *p*H-ului. Dimpotrivă, cînd concentrația ionului H^+ scade, reacția deviază la dreapta, opunîndu-se creșterii *p*H-ului. Modul în care o grupare sau un sistem tampon acționează poate fi caracterizat prin înscrierea *curbei de titrare* (393). O curbă de titrare se construiește dizolvînd în apă o cantitate cunoscută de tampon, căreia i se măsoară *p*H-ul. Apoi, *p*H-ul se măsoară după fiecare adăugare a unei cantități cunoscute de acizi, pînă cînd acțiunea tampon dispare. Înscrierea pe ordonată a cantității de acid adăugate, iar pe abscisă a *p*H-ului înregistrat succesiv dă curba de titrare a tamponului respectiv. În fig. 16 redăm, după Davenport (393), curba de titrare a grupării R—COOH din aminoacizi. Soluția tampon titrată a fost alcătuită pentru a conține 10 mMol tampon/l, ajustată în așa fel ca jumătate (5 mMol) să se găsească sub formă nedisociată (R—COOH) și jumătate (5 mMol) disociată ($R—COO^-$). În acest moment, *p*H-ul soluției a fost găsit de 4,73 (punctul A). Dacă se adaugă 2 mMol de acid (ioni H^+), *p*H-ul soluției scade pînă la 4,36 (punctul B), adică cu 0,37 unități. Punctele curbei se înscriu în același mod, după adăugarea sau înlăturarea din soluție a ionilor H^+.

Valoarea tampon a unei soluții se exprimă în cantitatea de ioni H^+ care poate fi adăugată sau înlăturată dintr-o soluție dată, cu o modificare de *p*H de 1 unitate. Această valoare este cu atît mai mare, cu cît panta curbei de titrare este mai abruptă. În fig. 16, segmentul A—B al curbei de

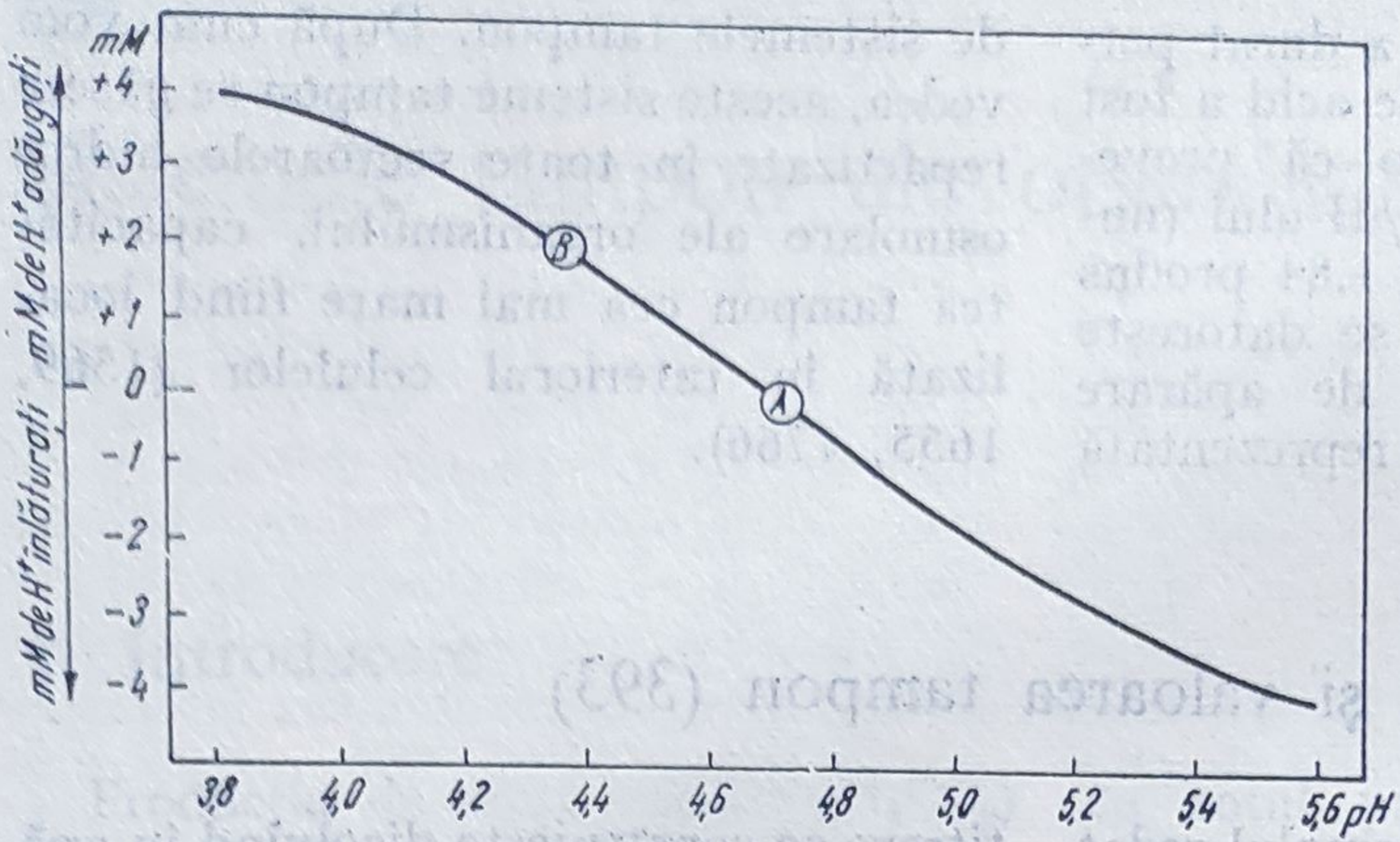


Fig. 16 — *Curba de titrare a unei grupări reprezentative R—COOH, după Davenport — 1970 (393).*

titrare, unde se înregistrează efectul tampon cel mai marcat, poate fi considerat ca o dreaptă. Între aceste două puncte, adăugarea de 2,0 mMol acid scade pH-ul cu 0,37 unități. Pentru a scădea pH-ul cu 1 unitate, va fi nevoie de 5,4 mMol ioni H^+, care este *valoarea tampon* a soluției în regiunea de pH respectivă (4,4—4,8). În alte puncte ale curbei, valoarea tampon diferă, cea mai mare înregistrîndu-se în zona în care numărul moleculelor disociate este egal cu cel al moleculelor nedisociate. Valoarea tampon deci este maximă, la pH-ul la care tamponul este disociat pe jumătate, punct numit pK al tamponului. Cu cît pK-ul tamponului este mai apropiat de 7,4 (pH-ul normal al sîngelui), cu atît acțiunea tampon a sistemului respectiv va fi mai mare (vezi cap. 2). În fig. 7 (pag. 42) este redat pK-ul unor sisteme tampon cu semnificație fiziologică.

3. Soluțiile cu amestecuri de sisteme tampon (393, 850, 1262)

Cînd un acid nevolatil este adăugat unei soluții conținînd mai multe sisteme tampon (ca, de exemplu, sîngele), ionii H^+ rezultați din disocierea lui vor fi tamponați de toate sistemele tampon existente, ponderea fiecăreia fiind proporțională cu concentrația și pK-ul lor. Fiecare sistem tampon va interveni în tamponarea ionilor H^+ atunci cînd concentrația ionilor H^+ realizează un pH apropiat de pK-ul sistemului respectiv. Depășirea zonei de pH în care el poate acționa ca tampon anulează și efectul de tamponare al sistemului respectiv. Instalarea unui alt pH va condiționa intervenția altui sistem tampon, cu pK mai apropiat de valoarea pH. Gradul de participare al unui sistem tampon la neutralizarea ionului H^+ va fi direct proporțional cu cantitatea sa totală și invers proporțional cu diferența dintre pK-ul și pH-ul final.

Plasma conține trei sisteme tampon: H_2CO_3/HCO_3^-, PO_4H_2/PO_4H^- și protei-

nat acid/proteinat bazic. Echilibrul dintre ele se stabilește astfel:

$$[H^+] = K_{A_1} \cdot \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]} =$$

$$= K_{A_2} \cdot \frac{[H_2PO_4]}{[HPO_4^-]} = K_{A_3} \cdot \frac{[Pr^-H]}{[Pr^-]}. \quad (36)$$

Dacă concentrația ionilor H^+ se schimbă, raportul bază/acid în toate sistemele tampon se modifică. Dacă raportul componentelor unui sistem tampon se modifică, același lucru se va produce și în celelalte sisteme tampon. Pentru acest motiv, dacă se apreciază invazia acidă prin măsurarea concentrației componentelor unui sistem tampon (de exemplu, a bicarbonatului plasmatic) numărul ionilor H^+ care rezultă a fi neutralizați de HCO_3^- este mai mic decît numărul total al ionilor H^+ adăugați sîngelui. Cînd un acid nevolatil este perfuzat i.v. la un ritm rapid, toate tampoanele e.c. și i.c. sînt acidifiate. Scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic oglindește gradul de participare al tuturor sistemelor în tamponarea ionilor H^+.

4. Tamponarea acizilor și bazelor în organism

Administrînd cantități mari dintr-un acid (NH_4Cl) indivizilor normali, Schwartz și col. (1435) au constatat că după 2—3 zile, din întreaga cantitate administrată, mai puțin de jumătate a fost eliminată prin urină. Mai mult de jumătate din cantitatea reținută a fost neutralizată în țesuturi. Întrucît calculele au arătat că o cantitate aproximativ egală de Na^+ și K^+ a trecut din celulă în spațiul e.c., se poate presupune că aceștia au fost schimbați pentru ionii H^+ care au intrat în celulă (1337). Date asemănătoare au fost obținute la cîine de Swan și Pitts (1569), Schwartz și col. (1439), Yoshimura și col. (1766). După aproximativ 24 h, cantitatea de acid tamponată în celule ajunge să explice 75% din cea administrată (1439, 1766). În adevăr, nefrectomia (1569, 1605) nu modifică în mod evident modul de tamponare al acidului administrat.

Privit în dinamică, Yoshimura și col. (1766) găsesc că imediat după administrarea acută de HCl la cîine, 60% din ionii H^+ au fost tamponați extracelular și 40% intracelular. La 24 h, echilibrul acidobazic extracelular se normalizează. Întrucît numai 25% din acid a fost eliminat, se apreciază că restul de 75% din acid a fost în întregime tamponat în celule. În zilele următoare, acidul stocat la nivelul tampoanelor i.c. este treptat eliberat și eliminat pe cale renală (fig. 17).

Înainte de a apărea o acidoză profundă (pH 6,78, HCO_3^- plasmatic 2 mEq/l), cantitatea de acid tolerată de cîine este de 10—15 mEq/kg corp (1337, 1569, 1766). Observația clinică arată că la om (1344) cantitatea tolerată este, de asemenea, în jur de 15 mEq/kg corp. Pentru un individ de 70 kg aceasta înseamnă 1050 mEq ioni H^+. Întrucît aceasta reprezintă de două ori mai mult capacitatea tampon extracelulară, reiese că, în cea mai mare parte, tamponarea acidului are loc în celule. După cum se observă în fig. 17, schimburile de protoni dintre tampoanele e.c. și i.c. sînt importante și au loc rapid.

Modul în care organismul tamponează un exces de baze administrat rapid a fost studiat de Singer și col. (1505) și de Swan și Pitts (1569). Se apreciază că după 1 h de la administrarea i.v. a 20 mEq bicarbonat de

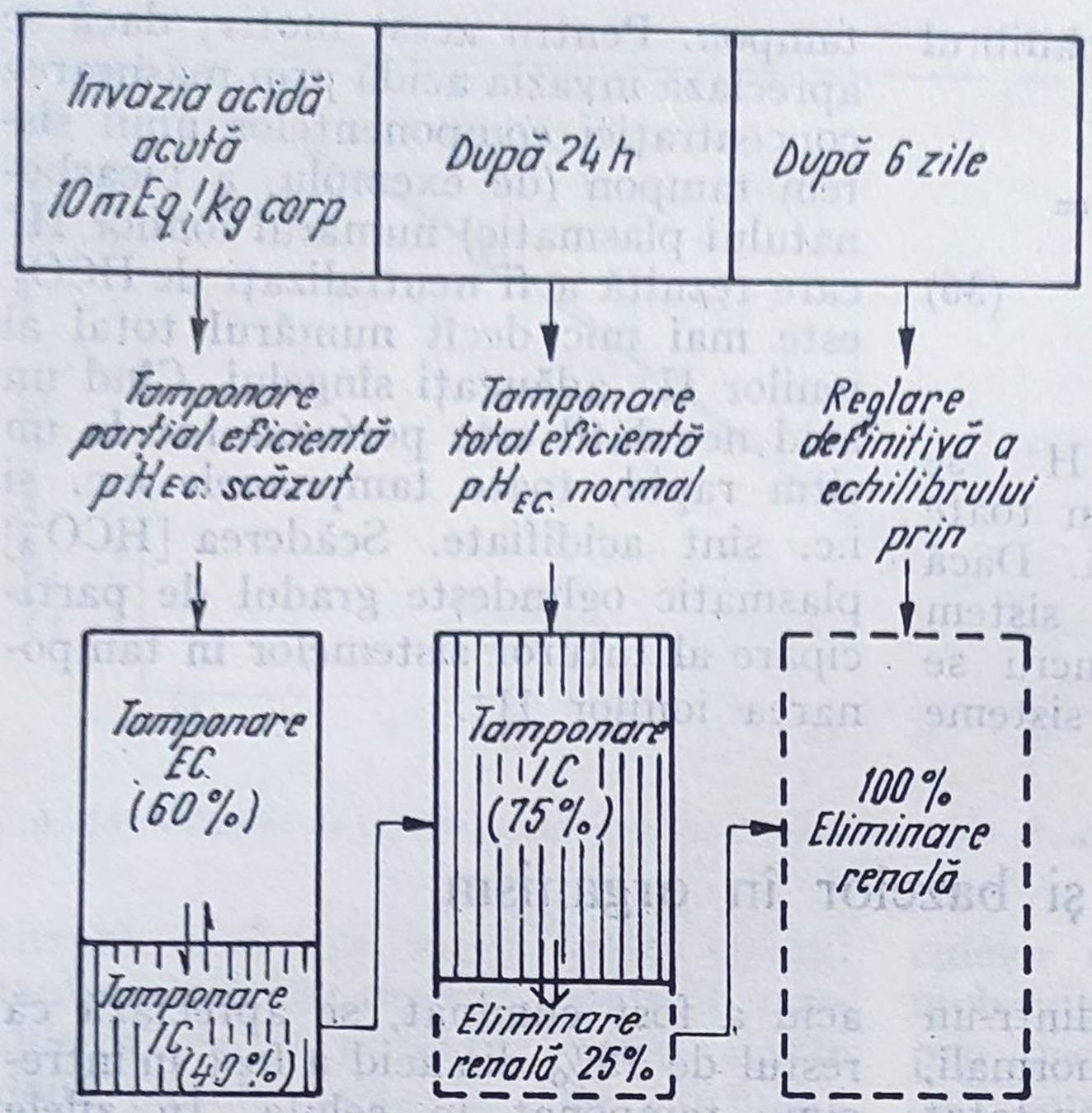


Fig. 17 — *Dinamica reglării acidobazice: în primele ore tamponarea este făcută predominant de sistemele extracelulare; în următoarele 24 h, în care începe și eliminarea renală de acizi, tampcanele i.c. ocupă primul loc; după cîteva zile, reglarea definitivă este îndeplinită de rinichi, care elimină progresiv tot acidul stocat provizoriu în celulă.*

Na/kg corp, 68% din acțiunea tampon este îndeplinită de sistemele e.c. și 32% de sistemele tampon i.c. (1569) (fig. 18).

Capacitatea sistemelor tampon care acționează în organismele animale include, pe lîngă procese *pasive* (mediate de legile fizico-chimice acționînd și *in vitro*), și procese *active* (incluzînd procesele biologice). După Siesjo (1488), mecanismele care pot interveni *in vivo* sînt: 1) expulzia activă de ioni H^+ ori absorbția activă de ioni HCO_3^-; 2) sinteza de noi substanțe tampon, ori o modificare a pK a tampoanelor existente; 3) fluxuri pasive de ioni între țesuturi și mediul din jur și 4) modificări în producția de acizi sau de baze în țesuturi. Dacă primele două procese, teoretic posibile, sînt mai greu de obiectivat, ultimele două sînt susținute de numeroase date. Schimburile de Cl^- cu HCO_3^- în eritrocite, atunci cînd ionii H^+ sînt captați de hemoglobina redusă și eliberați de oxihemoglobină (671), sau cele care au loc între H^+ (care intră în celulă) și Na^+ și K^+ care ies din celulă (338, 1148), mai ales din mușchiul scheletic (730), sînt bine cunoscute (1079, 1080, 1486). Rolul Ca^{++} mobilizat din țesutul osos, evident și în acidozele acute (174, 266, 943), este deosebit de important în acidozele cronice (30, 920, 1538). De asemenea, hiperproducția i.c. de acizi organici (în special acid lactic) în alcalozele respiratorii sau metabolice este bine cunoscută (518, 730, 758, 760, 1092) și va fi discutată pe larg în capitolele 13, 17, 18.

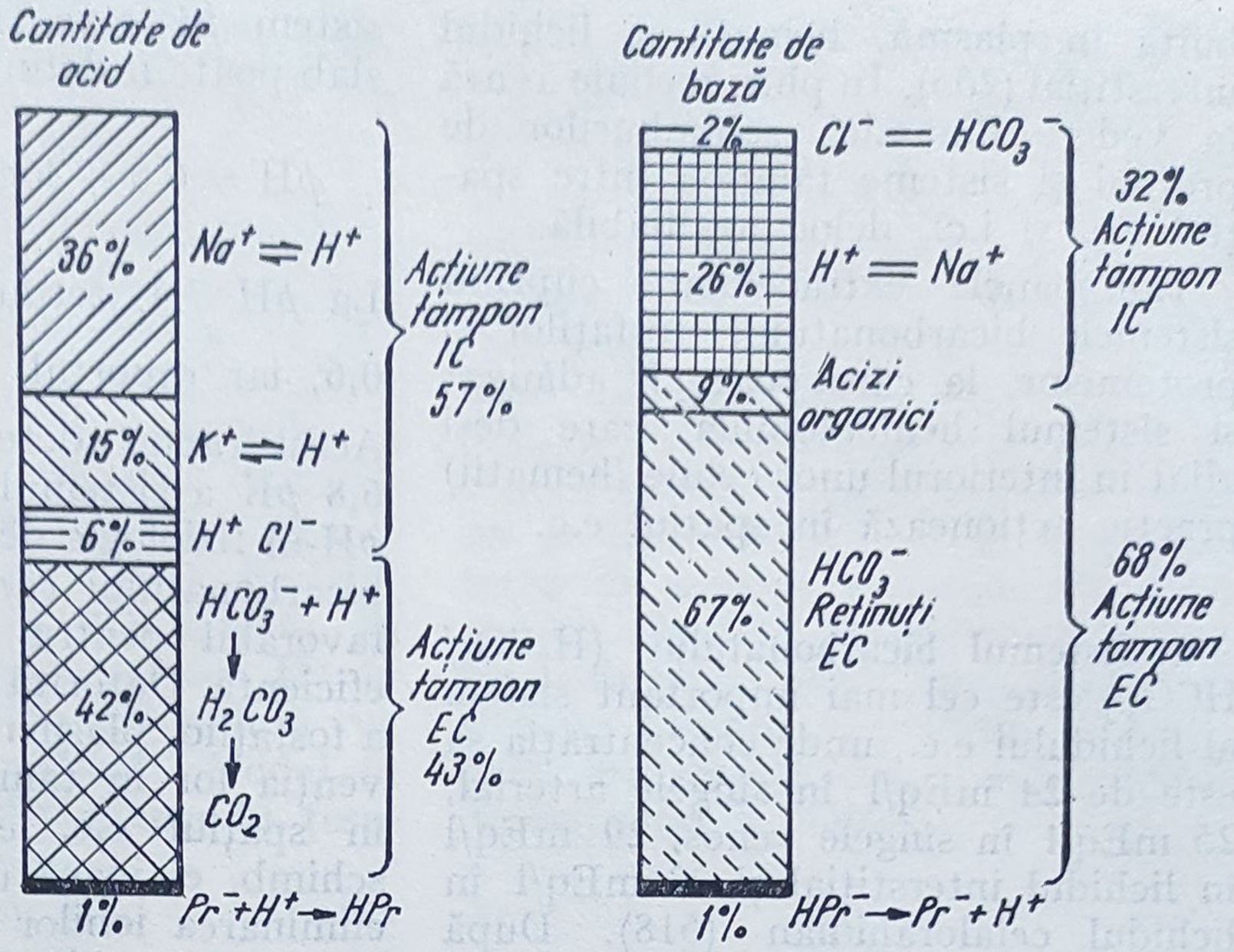


Fig. 18 — *Mecanismul de tamponare al unui acid tare (A) și al unei baze tari (B) perfuzate i.v. la cîine, după Swan și Pitts (1569) și Swan, Axelrod, Seip și Pitts — 1955 (1569a).*

5. Sistemele tampon extracelulare

Lichidul extracelular (interstițial și intravascular) poate fi privit ca o soluție tampon, reprezentînd primul amortizor al modificărilor în concentrația $[H_3O^+]$. El este sediul microfluxurilor provenind de la diferite grupe celulare, cu stări funcționale diferite și, în consecință, cu producția H_3O^+ mai mare sau mai mică decît media obișnuită a lichidului interstițial. Lichidul e.c. este, de asemenea, primul sector care vine în contact cu agresiunile acide sau bazice de origine exogenă. Convergența acestor microfluxuri într-un *pool* comun hidroosmolar va duce la anularea automată a diferențelor existente în concentrația $[H_3O^+]$ provenit din diferite surse (998).

Întrucît sîngele (arterial sau venos) reprezintă practic singurul produs biologic accesibil investigației curente, este bine de știut că el reflectă modificările ce au loc în *întregul* organism (255). În primul rînd, plasma este echilibrată cu lichidul interstițial, al cărui volum este de trei ori mai mare decît cel al plasmei. S-a demonstrat că această relație face ca panta liniei tampon normale obținută *in vivo* să difere de cea obținută numai pe sînge. Trebuie avut în vedere că prezența hematiilor în acest sector constituie o sursă continuă de HCO_3^-. Bicarbonatul format în interiorul hematiilor (ca urmare a creșterii pCO_2) difuzează în plasmă în schimbul Cl^- care intră în globul (671). Cantitatea de HCO_3^- formată astfel este distribuită numai în apa plasmei și a hematiilor cînd linia tampon este determinată pe sînge, *in vitro*. *In vivo*, aceasta este distri-

buită în plasmă, hematii și lichidul interstițial (255). În plus, trebuie avută în vedere dinamica schimburilor de protoni și sisteme tampon între spațiul e.c. și i.c., deloc neglijabilă.

Tampoanele extracelulare cuprind sistemele bicarbonatului, fosfaților și proteinelor, la care poate fi adăugat și sistemul hemoglobinei, care deși aflat în interiorul unor celule (hematii) practic acționează în spațiul e.c.

a) **Sistemul bicarbonatului** (H_2CO_3/HCO_3^-) este cel mai important sistem al lichidului e.c., unde concentrația sa este de 24 mEq/l în sîngele arterial, 25 mEq/l în sîngele venos, 29 mEq/l în lichidul interstițial și 23 mEq/l în lichidul cefalorahidian (518). După cum se observă în fig. 18, el explică aproape în întregime neutralizarea ionilor H^+ în spațiul e.c. unde întreaga cantitate este apreciată la cca 450 mEq. În spațiul i.c. el joacă, de asemenea, un rol deosebit de important, concentrația sa în acest sector fiind de 12—16 mEq/l (265, 518). Cantitatea totală de HCO_3^- disponibilă în întregul organism este de cca 1000 mEq (518). O cantitate de cîteva ori mai mare este sechestrată în os sub formă de carbonat, de unde el poate fi eliberat în acidozele cronice. Modul cum acest sistem intervine în homeostazia acido-bazică va fi tratat într-un subcapitol special.

b) **Sistemul fosfaților** ($H_2PO_4^-/HPO_4^=$) joacă un rol neglijabil în spațiul e.c., întrucît fosfatul anorganic, în soluții al căror pH se situează în limitele fiziologice, nu poate exista în cantități importante ca acid liber (H_3PO_4) sau ca anion trivalent ($PO_4^{\equiv}$). Forma sub care acționează ca sistem tampon e.c. este $H_2PO_4^-/HPO_4^=$. Conform ecuației Henderson-Hasselbalch, acțiunea acestui sistem în care $[H_2PO_4^-]$ este acidul slab poate fi definită ca:

$$pH = 6{,}8 + \log \left[\frac{HPO_4^=}{H_2PO_4^-} \right]. \qquad (37)$$

La pH 7,4, termenul logaritmic este 0,6, iar raportul $\left[\frac{HPO_4^=}{H_2PO_4^-}\right] = \frac{5}{1}$. Acest raport determinat de valoarea 6,8 pK a sistemului (mai apropiat de pH-ul fiziologic decît pK al sistemului bicarbonatului care este de 6,1) este favorabil pentru o acțiune tampon eficientă. Datorită concentrației reduse a fosfaților plasmatici (2 mEq/l) intervenția lor în tamponarea ionilor H^+ în spațiul e.c. este neglijabilă. În schimb, ei joacă un rol important în eliminarea ionilor H^+ prin urină sub formă de aciditate titrabilă. Acidul fosforic rezultat din metabolizarea fosfoproteinelor și fosfolipidelor, transportat în lichidele e.c. sub formă de fosfat predominent bibazic ($Na_2HPO_4^=$ sau $K_2HPO_4^=$) este eliminat prin rinichi ca fosfat predominent monobazic ($NaH_2PO_4^-$ sau $KH_2PO_4^-$), astfel încît un cation (Na^+ sau K^+) este economisit, în schimbul lui eliminîndu-se i nul H^+.

c) **Proteinele**, privite ca sistem tampon $\left[\frac{\text{Proteină} - H^+}{\text{Proteinat}^-}\right]$, joacă un rol secundar în neutralizarea extracelulară (plasmatică și interstițială) a ionilor H^+. După cum se observă în fig. 18, în cursul unei încărcări acide acute, proteinele e.c. explică tamponarea a 1% din ionii H^+, față de 42% ioni H^+ tamponați de sistemul bicarbonatului. Deși proteinele sînt substanțe tampon puternice (în celule joacă rolul cel mai important), la valorile fiziologice de pH sarcina lor electrică netă este negativă (poate deci capta H^+). Datorită concentrațiilor e.c. relativ mici, în acest sector, participarea lor ca

tampon este redusă. Modul în care proteinele acționează ca donatori sau ca acceptori de ioni H^+ va fi tratat într-un subcapitol separat.

d) **Hemoglobina** $\left[\frac{\text{Hemoglobină redusă}}{\text{Oxihemoglobină}^-}\right]$ acționează ca sistem tampon ca urmare a proceselor ce au loc în cadrul captării (în plămîni) a oxigenului și cedării lui (în țesuturi). Reducerea oxihemoglobinei la hemoglobină transformă un acid mai tare (oxiHb) într-un acid mai slab (Hb-redusă). În acest fel, oxiHb va ceda ioni H^+ în plămîni, în timp ce Hb-redusă va capta ioni H^+ în țesuturi. Modul în care acționează acest sistem în țesuturi și raportul său cu transportul oxigenului vor fi redate ulterior.

Dintre sistemele tampon e.c., cu excepția bicarbonatului care este *volatil*, toate celelalte sînt sisteme tampon *nevolatile*. Acestea din urmă au o mare importanță în disfuncția pulmonară acută. Hipercapnia acută nu poate fi combătută fără intervenția sistemelor tampon, întrucît compensarea renală are o perioadă de latență destul de mare. În această situație și în imposibilitatea de acțiune a sistemului volatil al bicarbonatului (care necesită o funcție pulmonară bună), intervenția sistemelor tampon nevolatile (hemoglobină, proteine și fosfați) este deosebit de importantă (730).

6. Sistemele tampon intracelulare

Apa celulară (aproximativ 28 litri) reprezintă 2/3 din întreaga cantitate existentă în organism. Reacția acido-bazică înregistrată în acest sector se află foarte aproape de neutralitate, de obicei între 6,90 și 7,0 (14, 282, 283, 307). Diferențele de pH, mergînd pînă la 0,5 unități între lichidul diferitelor organite i.c. (14, 307), par a fi menținute prin transportul ionic activ și în raport posibil cu producția de acizi rezultată din activitatea celulară. Așa se explică de ce pH-ul celulei musculare (sediul producției unei cantități mari de acid lactic) este mai mic (în medie 6,90 în repaus și 6,40 în activitate) decît cel înregistrat în celulele cerebrale sau hepatice (189) unde valorile se situează în jur de 7,0. Evident, capacitatea tampon în diferite grupe celulare diferă, fiind mai mare acolo unde producția acidă este mai mare. În mușchi, de exemplu, cantitatea de grupări depășește 130 mMol/kg apă celulară (1337), față de 60 mMol grupări tampon prezente într-un kilogram de apă din celulele cerebrale (1488).

Acțiunea tampon i.c. se cunoaște mult mai puțin decît cea e.c. Datele experimentale la animal și observațiile clinice (1439, 1505, 1569, 1655, 1766) au dus la concluzia că mai mult de jumătate din cantitatea unui acid administrat i.v. este tamponată în celule în orele ce urmează administrării, procentul crescînd pînă la 75% după 24 h (1766). Rezultă, deci, că unele tampoane i.c. pot interveni *rapid* (bicarbonatul, fosfatul și proteinele, îndeosebi din celulele musculare), în timp ce altele intervin mai *lent* (stocurile de hidroxiapatită care au formula $[Ca_3(PO_4)_2]_3 \cdot Ca(OH)_2$ și constituie partea cea mai importantă a mineralului osos). Tampoanele cu intervenție lentă joacă un rol deosebit în situațiile în care pH-ul și $[HCO_3^-]$ plasmatic rămîn scăzute perioade mai lungi de timp, ca de exemplu, în acidoza renală cronică (27, 616, 919, 1337).

Acțiunea tampon i.c. trebuie privită ca rezultanta participării atît a proceselor *pasive* (capacitate tampon fizico-chimică, apreciabilă *in vitro*), cît și a unor procese *active*, evidențiabile numai *in vivo*.

Substanțele tampon i.c. (substratul proceselor pasive) se presupun a fi cele care au un pK situat în jurul pH-ului i.c. (6,90—7,0). Grupările care ionizează la un pH 9—10, ca $-NH_3$ din aminoacizi și proteine, ori cele care cuprind grupările carboxil (—COOH) ce ionizează la un pH de 2—3, nu pot avea o influență semnificativă asupra capacității tampon (1488). Cele mai importante sisteme tampon cu intervenție pasivă sînt probabil fosfații organici și anorganici (a căror concentrație i.c. este de 11 mMol/l apă), unii aminoacizi liberi (concentrație i.c. 8 mMol/l) și resturile aminoacizilor din proteine (65 mEq/l, față de 16 mEq/l aflați în lichidul intravascular și 2 mEq/l aflați în lichidul interstițial).

Procesele *active* implică intervenția „factorului metabolic" menționat anterior. Deși numai în parte cunoscut (13, 850, 1337, 1480), el poate ajusta pH-ul i.c. Hiperproducția „compensatorie" de acid lactic în alcaloza respiratorie (255, 518, 757, 758, 1006, 1092) este unul din exemplele tipice. Însuși faptul că în ciuda unor concentrații mari a substanțelor tampon, ca fosfații și proteinele, pH-ul i.c. este mic (6,90—7,0) indică prezența în celule a unor acizi nevolatili tamponați, rezultatul proceselor metabolice care au loc la acest nivel. Valoarea i.c. mai mică a pH-ului nu exprimă deci o insuficiență de substanțe tampon, ci echilibrul acestora cu excesul de acizi organici (20 mEq/l) care imprimă mediului celular reacția acidobazică cea mai adecvată acțiunii enzimelor implicate în procesele metabolice. Deși, în mod obișnuit, tampoanele celulare au un rol minor în neutralizarea acizilor produși în cantități mici, în condiții patologice, în care invazia acidă este mare, ele capătă o importanță deosebită.

7. Bicarbonatul ca sistem tampon (393, 518, 730, 1259)

Bicarbonatul este principalul sistem tampon al organismului. Întrucît el ia naștere din reacția (34):

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-.$$

$[HCO_3^-]$ este prezent în toate țesuturile, deși în concentrații diferite. Concentrația $[HCO_3^-]$ plasmatic depinde în ultimă instanță de activitatea catalitică a enzimei anhidraza carbonică, prezentă numai în anumite țesuturi (eritrocite, rinichi) și care reprezintă principalele surse de $[HCO_3^-]$ în organism.

Sistemul tampon al bicarbonatului este prezent în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului. Concentrația mai mare (29 mEq/l) în lichidul interstițial decît în sectorul intravascular (24—25 mEq/l) se datorește echilibrului Gibbs-Donnan. În sectorul intracelular, concentrația $[HCO_3^-]$ este mult mai mică (12—15 mEq/l), principalele sisteme tampon la acest nivel fiind „nevolatile". Se apreciază că bicarbonatul din organism, a cărui cantitate totală este de cca 1000 mEq, permite captarea unei cantități mai mari de ioni H^+ decît toate celelalte sisteme tampon la un loc. Aceasta este valabil chiar și pentru sîngele integral, în care, deși hemoglobina

reprezintă un tampon nevolatil foarte eficient, HCO_3^- contribuie mai mult de jumătate la capacitatea de tamponare a acizilor sau a bazelor nevolatile (fig. 19).

Este interesant de notat că sistemul HCO_3^-/H_2CO_3 din sînge nu operează la capacitatea maximă de tamponare, care s-ar manifesta la un raport al celor doi constituenți de 1/1. Se știe că la pH-ul 7,40 raportul HCO_3^-/H_2CO_3 este de 20/1. Pe de altă parte, după cum se observă în fig. 10, în care sînt redate curbele de titrare ale cîtorva sisteme tampon, pK al bicarbonatului (adică zona de pH în care eficiența sa tampon este maximă) este de 6,1, punct mai depărtat de neutralitate, decît, de exemplu, pK al sistemului fosfaților (pK = 6,8). Cu toate acestea, alte particularități funcționale îi conferă o capacitate de tamponare a ionilor de H^+ cu totul excepțională, în primul rînd datorită relațiilor sale cu fenomenele respiratorii (prin H_2CO_3) și cu funcția renală de restabilire a concentrației plasmatice a HCO_3^-.

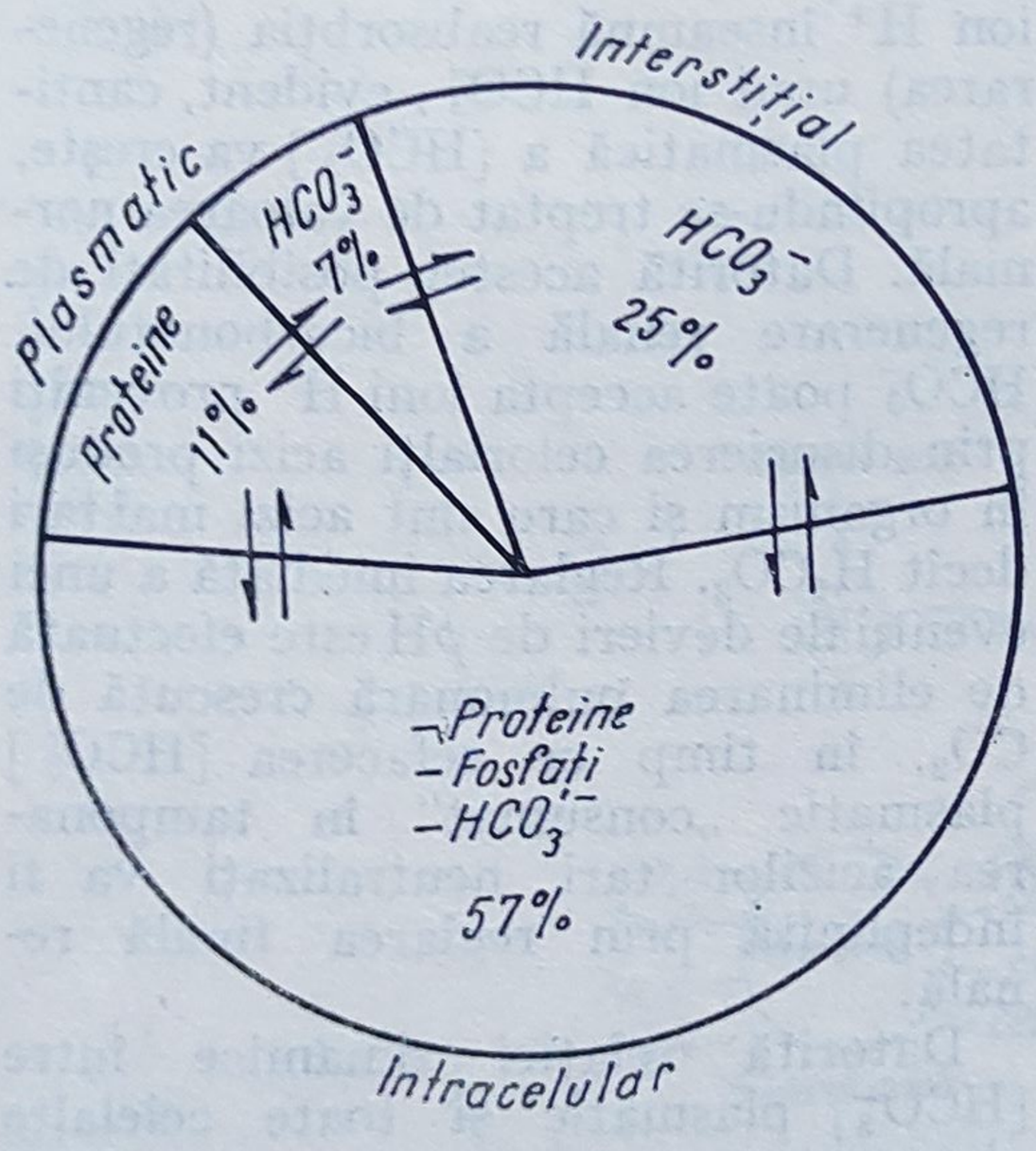


Fig. 19 — *Repartiția sistemelor tampon în diferitele sectoare hidroosmolare.*

Prin relația pe care o are cu fenomenele respiratorii, sistemul bicarbonatului acționează într-un circuit „deschis". Într-un sistem închis, eficiența acestui tampon ar fi incomparabil mai mică. Adăugarea, de exemplu, într-un litru de lichid extracelular a 14 mEq acid tare (ioni H^+) va duce la scăderea raportului bază/acid de la 20/1 la 14/15,5 = 0,91. Valoarea pH a amestecului va fi în final de 6,06. Într-un sistem deschis, scăderea bazei (HCO_3^-) la 14 mEq/l și creșterea concentrației H_2CO_3 prin scăderea pH-ului pe care o antrenează vor produce stimularea respirației (creșterea ventilației de 1,5—2 ori peste valoarea bazală). Scăderea concentrației H_2CO_3 pînă la 0,8 mEq/l (ceea ce corespunde unei pCO_2 de 25 mmHg) va readuce pH-ul către normal (7,34) grație restabilirii raportului HCO_3^-/H_2CO_3 aproape de valoarea normală de 20/1. După cum se observă în fig. 20, adăugarea unui acid tare (HCl) lichidului extracelular face ca H^+ rezultat din disocierea acestui acid tare să fie transferat unui acid slab (H_2CO_3), care, desfăcut în CO_2 și H_2O, va fi eliminat la nivelul plămînului. Evident, în acest proces o parte din HCO_3^- plasmatic este consumat iar concentrația sa plasmatică va scădea (linia tampon B). Dimpotrivă, cînd o bază puternică (NaOH) este adăugată lichidului extracelular, acesta va reacționa nu numai cu cantitatea mică de acid deja prezentă la tensiunea CO_2 existentă, ci și cu CO_2 care este continuu produs în țesuturi în cursul proceselor metabolice. Cu alte cuvinte, există o sursă continuă de acid care poate fi utilizată în cadrul acestui sistem, atunci cînd o bază invadează organismul. Evident, concentrația plasmatică a HCO_3^- va crește (linia tampon C).

Relația pe care bicarbonatul o are cu funcția renală explică ajustarea

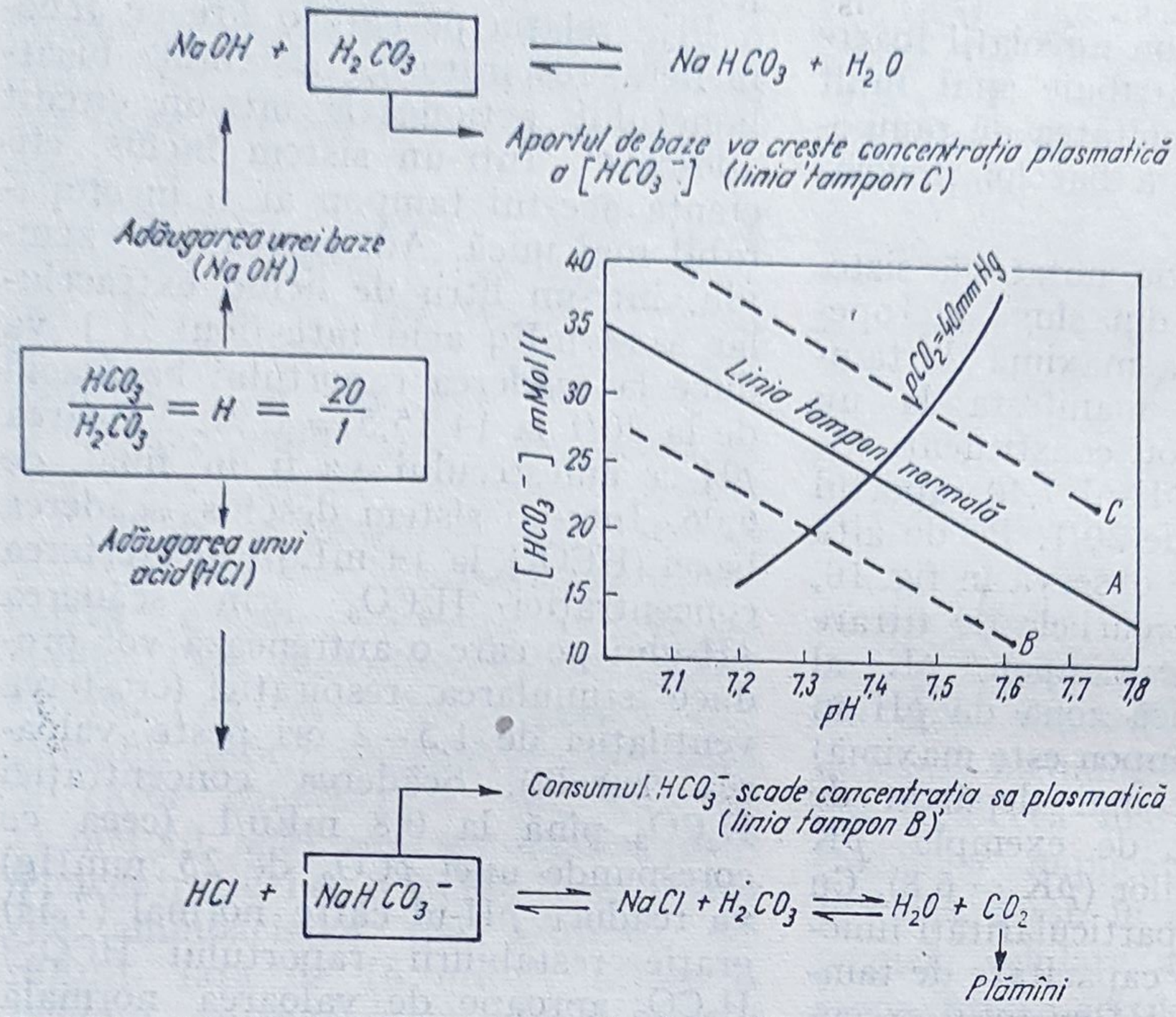


Fig. 20 — *Modificările HCO_3^- plasmatic și ale pH-ului, prin adăugarea unui acid sau a unei baze, fără modificarea pCO_2.*

automată a concentrației plasmatice a HCO_3^-, atît în condiții de acidoză metabolică (cînd valoarea sa este scăzută), cît și în condiții de alcaloză metabolică (cînd valoarea sa este crescută). Acest lucru este posibil datorită pragului renal de reabsorbție al bicarbonatului în tubul renal, egal cu concentrația sa plasmatică (25—26 mEq/l). În mod normal, ritmul regenerării HCO_3^- în celulele tubulare este ega cu cantitatea HCO_3^- filtrată (aproximativ 5100 mEq/24 h). Dacă HCO_3^- plasmatic depășește „pragul renal al bicarbonatului", cantitatea regenerată de HCO_3^- va fi mai mică decît cantitatea filtrată, ceea ce echivalează cu o pierdere de bicarbonat prin urină. (Modul în care regenerarea tubulară a HCO_3^- este cuplată cu secreția acidă în nefroni va fi tratat în cap. 6.) Dimpotrivă, în condiții de acidoză metabolică ($[HCO_3^-]$ plasmatic scăzut), cantitatea filtrată în glomerul va fi scăzută. Deoarece în condiții de acidoză ritmul eliminării ionilor H^+ crește și întrucît eliminarea fiecărui ion H^+ înseamnă reabsorbția (regenerarea) unui ion HCO_3^-, evident, cantitatea plasmatică a $[HCO_3^-]$ va crește, apropiindu-se treptat de valoarea normală. Datorită acestei posibilități de regenerare renală a bicarbonatului, HCO_3^- poate accepta ioni H^+ proveniți prin disocierea celorlalți acizi produși în organism și care sînt acizi mai tari decît H_2CO_3. Reglarea imediată a unei eventuale devieri de *p*H este efectuată de eliminarea pulmonară crescută de CO_2, în timp ce refacerea $[HCO_3^-]$ plasmatic „consumat" în tamponarea acizilor tari neutralizați va fi îndeplinită prin reglarea finală renală.

Datorită relației dinamice între $[HCO_3^-]$ plasmatic și toate celelalte sisteme tampon ale organismului, dozarea bicarbonatului plasmatic reflectă

destul de fidel „rezerva alcalină" existentă, termen introdus de Van Slyke (1655). În adevăr, deși [HCO_3^-] nu este singura bază tampon din organism, orice tulburare a echilibrului acidobazic, dacă este produsă de retenția sau pierderea de acizi sau de baze nevolatile, poate fi apreciată cantitativ prin dozarea [HCO_3^-] plasmatic.

8. Proteinele ca sistem tampon (321, 393, 1262)

Modul în care proteinele acționează ca sistem tampon este identic atît pentru cele aflate „libere" în circulație sau în lichidul interstițial, cît și pentru cele tisulare. Capacitatea tampon a proteinelor decurge din existența în molecula acestora a grupărilor ionizate sau ionizabile, atît acide cît și bazice. Se apreciază că numărul grupărilor titrabile la cele mai obișnuite proteine variază între 20 și 200. Exemple de grupări titrabile sînt: gruparea carboxil (lanțul lateral în acidul glutaric și aspartic); grupul guanidinic (în arginină); imidazol (din histidină); fenol (din tirozină); sulfhidril (din cisteină); propionat (în lanțul lateral al hemului). În plus, aproape toate proteinele conțin pe lanțurile lor polipeptidice grupări α-amino și α-carboxil terminale. Legăturile peptidice ce leagă aminoacizii în interiorul unei molecule proteice, ca și grupările amidice sau disulfhidrice, nu prezintă nici o proprietate tampon.

La punctul izoelectric al proteinelor, numărul grupărilor anionice (bazice) este egal cu cel al grupărilor cationice (acide), iar încărcarea electrică netă este zero (fig. 21). În soluțiile alcaline grupările acidice (ca de exemplu —COOH) eliberează ionul H^+ ionizînd ($—COO^-$); grupările bazice (ca de exemplu $—NH_2$) în soluții acide captează ioni H^+, ionizînd ($—NH_3^+$). Întrucît fiecare grupare bazică captează un ion H^+, existența a patru grupări bazice înseamnă cap-

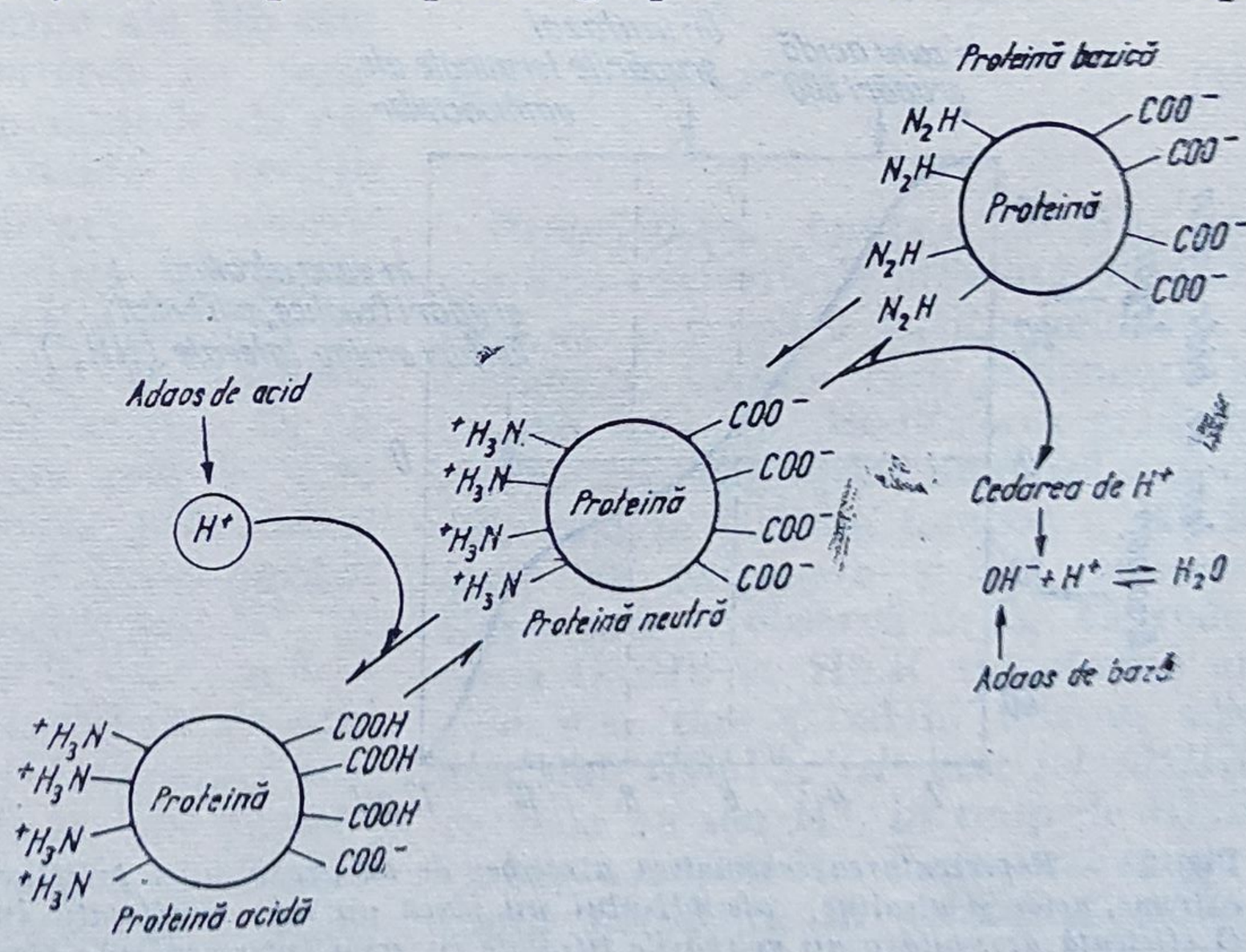


Fig. 21 — *Acțiunea tampon a proteinelor.*

tarea a 4 ioni H^+. Dacă în soluție sînt adăugați 5 ioni H^+, 4 vor fi neutralizați și numai unul va rămîne liber (influențează valoarea pH-ului). În absența grupărilor bazice respective toți 5 ionii H^+ ar rămîne liberi, iar devierea de pH către acidemie ar fi mult mai mare. Cînd într-o astfel de soluție se adaugă o bază (ca de exemplu, NaOH) grupările acide vor ioniza eliberînd cîte un ion H^+. Acesta prin unirea cu OH^- va da apa, evitînd creșterea de pH.

Tăria grupărilor tampon ale proteinelor este măsurată prin pH-ul la care grupările acide sau bazice se găsesc disociate în proporție de 50%. Pentru grupările —COOH, acesta este de 4,5. Dacă mediul devine mai acid, o parte din grupările ionizate vor capta ioni H^+. Dimpotrivă, dacă pH-ul crește peste 4,5, grupările —COOH încă neionizate vor ioniza cedînd cîte un ion H^+. Pentru acest motiv, grupările carboxil vor acționa cu maximum de eficiență la un pH de 4,5. Exemplul acesta are o semnificație biologică mai mică, întrucît efectul tampon al grupărilor —COOH se exercită într-o zonă de pH care nu se întîlnește nici intra-, nici extracelular. Limitele de pH existente în organism permit a acționa ca tampon grupările proteice ionizabile care au un pK situat între 6 și 8 (fig. 22), adică grupările imidazol și grupările bazice ale aminoacizilor terminali (lizină, arginină și histidină). După cum se observă, datorită pK variabil al diferitelor grupări titrabile proteice, acestea acoperă un mare spectru de valori, astfel încît prin interferența lor, curba de titrare este aproape lineară în zona de pH fiziologic. Interpretînd curba de titrare prin mecanismul tampon imaginat în fig. 21, la pH 9,0 grupările —COOH libere ale proteinelor plasmatice sînt aproape complet ionizate, iar grupările bazice, în cea mai mare parte neionizate. Ionii H^+ eliberați în soluție vor fi fixați inițial pe grupările cele mai bazice, apoi pe grupările bazice slabe, pe cele slab acide și în cele din urmă, cînd pH-ul scade considerabil, pe grupările acide (—COOH).

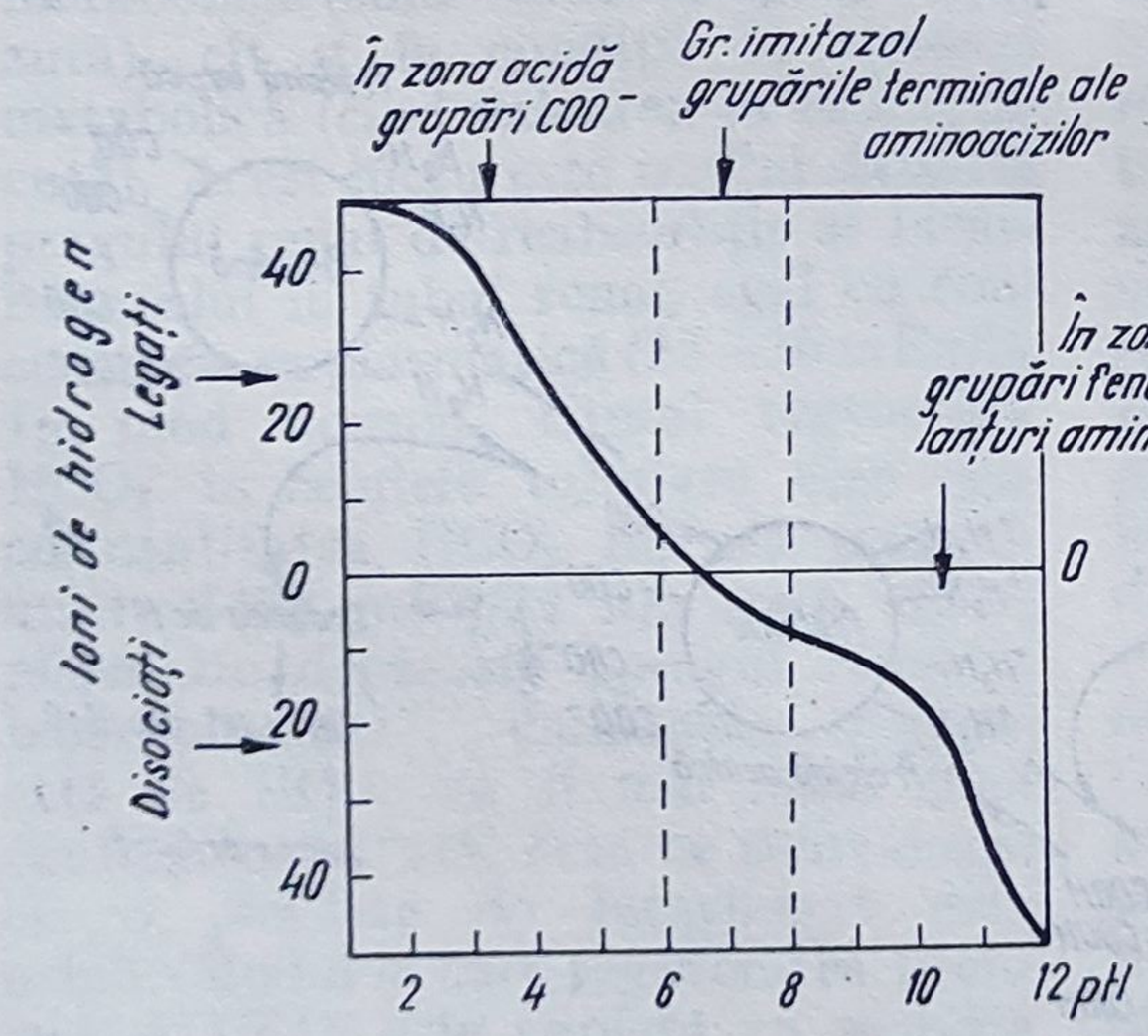


Fig. 22 — Reprezentarea schematică a curbei de titrare a unei proteine. Grupările titrate la zonele extreme, acide și alcaline, ale pH-ului nu joacă un rol semnificativ în procesele de tamponare i.c. O eficiență deosebită o au grupările titrabile în zona intermediară, apropiată de pH-ul i.c. normal (grupările imidazol și grupările aminoacizilor terminali).

La o titrare între pH 6,5—7,5 (valori întîlnite în situații fiziologice sau patologice în lichidul e.c. sau i.c.) 1 g proteină fixează 0,110 mEq ioni H^+. Dacă într-un litru de plasmă sînt 60 g proteine, capacitatea lor tampon va fi de 6,6 mEq ioni H^+.

9. Hemoglobina ca sistem tampon (293)

Importanța hemoglobinei ca sistem tampon derivă din faptul că bicarbonatul nu reprezintă un tampon al CO_2. Transportul CO_2 din țesuturi la plămîni este îndeplinit de tampoanele *nevolatile*, și anume: 60% de hemoglobină, 25% de fosfații din hematii și 10% de proteinele plasmatice. Mai mult, hemoglobina reprezintă principalul tampon în tulburările echilibrului acidobazic de origine respiratorie.

Proprietatea tampon a Hb ține de faptul că această proteină sub formă oxigenată (OxiHb) este un acid mai puternic decît în forma sa redusă (Hb.R). Constantele de disociere a celor două forme de Hb sînt: K_1 pentru OxiHb $= 2{,}4 \times 10^{-7}$, iar K_2 pentru Hb.R $= 6{,}6 \times 10^{-9}$. Întrucît pK al celor două forme ale Hb este diferit, evident, și puterea lor tampon va fi diferită. În limitele de pH fiziologic, curba de titrare a OxiHb este aproape o linie dreaptă. *Valoarea tampon* a OxiHb (apreciată prin panta curbei) este de 2,54 mMol H^+ pe unitate pH (pentru a crește sau a scădea pH-ul cu 1 unitate, este nevoie de un aport bazic și respectiv acid de 2,54 mMol). Se poate aprecia prin calcul că o soluție conținînd 9 mMol OxiHb la care se adaugă 3 mMol ioni H^+ își scade pH-ul de la 7,40 la 7,27 (cu 0,13 unități pH). Aceeași cantitate de acid adăugată unei soluții netamponate scade pH-ul acesteia pînă la 2,52 unități.

S-a putut calcula că 1 g OxiHb fixează 0,183 mEq ioni H^+, astfel încît cele 15 g Hb conținute într-un litru de sînge pot tampona 27,5 mEq ioni H^+ (de 6,5 ori mai mult decît proteinele plasmatice din același volum). Această capacitate tampon importantă explică de ce pH-ul sîngelui venos amestecat nu suferă decît o foarte mică deviere către aciditate, de 0,01—0,03 U, față de pH-ul arterial, deși CO_2 plasmatic crește de la 1,2 la 3,2 mMol/l. În absența tamponului hemoglobinic pH-ul sîngelui venos ar urma să scadă la 7,0. Aceasta derivă din aplicarea ecuației Henderson-Hasselbalch:

$$p\mathrm{H} = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 6{,}1 +$$

$$+ \log \frac{24}{3{,}2} = 6{,}1 + \log 7{,}5 =$$

$$= 61 + 0{,}9 = 7{,}0. \qquad (38)$$

Proprietatea tampon a Hb ține aproape exclusiv de prezența în molecula sa a grupării bazice imidazol a histidinei, singura care acționează la un pH 7,0—7,8. Modificarea gradului de disociere al grupării imidazol explică diferența în puterea tampon a Hb în stare de oxigenare și de reducere. După cum se observă în fig. 23, reducerea OxiHb în Hb.R transformă un acid mai tare (OxiHb) într-un acid mai slab (Hb.R). În acest fel, OxiHb va ceda un ion H^+, în timp de Hb.R va capta un ion H^+. Faptul are importanță deosebită în echilibrul acidobazic: ionii H^+ apăruți în țesuturi

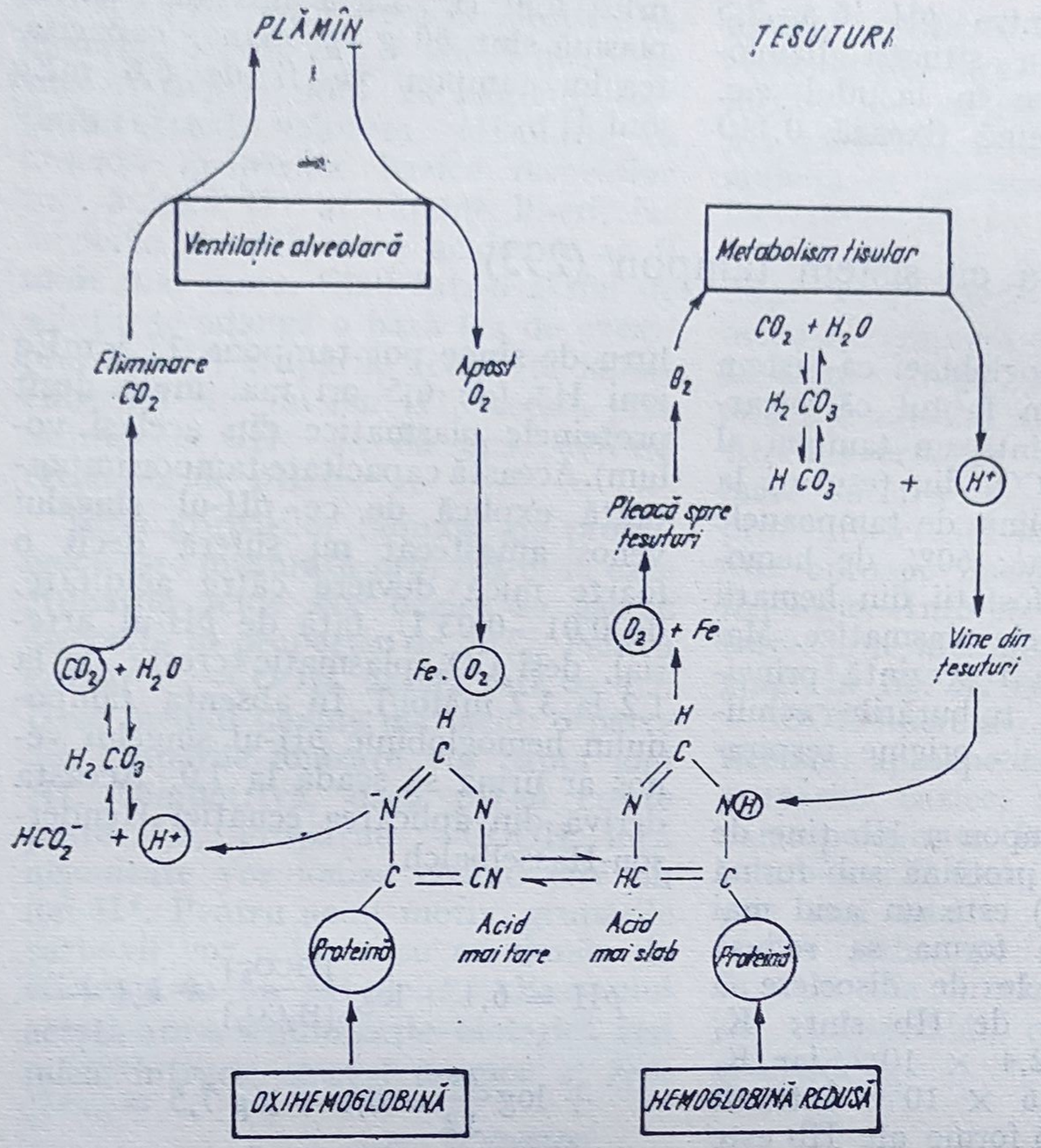


Fig. 23 — *Mecanismul acțiunii tampon a hemoglobinei sub cele două forme, redusă și oxidată.*

prin disocierea H_2CO_3 (provenit la rîndul lui din CO_2 produs în procesele metabolice) sînt captați de Hb.R, concomitent cu cedarea oxigenului. Dimpotrivă, în plămîni, oxigenarea Hb face din OxiHb un acid mai tare, disociind ionul H^+, care va fi eliminat concomitent cu CO_2.

5

Rolul plămînului în homeostazia acidobazică

1. Introducere

În mod normal un individ ce respiră în aer atmosferic la o presiune de 760 mmHg are respirația astfel reglată pentru a asigura o ventilație constantă a spațiului alveolar. Acest lucru este îndeplinit prin succesiunea regulată a 12—14 respirații/min, volumul de aer mobilizat de fiecare respirație fiind de 400—500 cc. La acest ritm respirator pCO_2 alveolar și implicit pCO_2 arterial este de 40 mmHg, iar pO_2 arterial de 98 mmHg față de 100 mmHg pO_2 alveolar. Deși homeostazia ambelor gaze este importantă pentru activitatea organismului, principala funcție a plămînului constă nu în aportul de O_2, ci în eliminarea CO_2 din sînge (137, 359, 518, 730, 935).

După cum vom vedea, în unele situații hipoxia poate reprezenta un stimul puternic al respirației (359, 751). În mod obișnuit însă, controlul respirației este făcut de către pCO_2 și în vederea menținerii constante a acesteia. Așa se explică de ce modificările de pCO_2 care survin în mod normal (durere, emoții, vorbire, cîntat și în special în timpul somnului) sînt de mică importanță și nu influențează în mod obișnuit echilibrul acidobazic. Spre deosebire de participarea rinichiului în echilibrul acidobazic, reglarea pulmonară a pCO_2 este continuu controlată de creier. În acest fel ea este vulnerabilă atît prin alterări centrale (ale zonelor nervoase implicate în reglarea actului respirator), cît și pulmonare (hipoventilație alveolară).

Orice modificare importantă de pCO_2 produce rapid o tulburare a echilibrului acidobazic, fie sub forma acidozei respiratorii (creșterea pCO_2), fie sub forma alcalozei respiratorii (scăderea pCO_2).

2. Compoziția aerului alveolar (137, 188, 359, 393, 652)

Compoziția aerului alveolar și a celui expirat diferă de cea a aerului atmosferic (tabelul XI), datorită cîtorva factori deosebit de importanți:

TABELUL XI

Presiunea parțială a gazelor respiratorii care pătrund și care părăsesc plămînii la nivelul apei mării. După Guyton, 1970 (652)

	Aerul atmosferic*, în mmHg	Aerul umidifiat, în mmHg	Aerul alveolar, în mmHg	Aerul expirat, în mmHg
N_2	597,0(78,62%)	563,4(74,09%)	569,0(74,9%)	566,0(74,5%)
O_2	159,0(20,84%)	149,3(19,67%)	104,0(13,6%)	120,0(15,7%)
CO_2	0,3 (0,04%)	0,3 (0,04%)	40,0(5,3%)	27,0(3,6%)
H_2O	3,7 (0,50%)	47,0 (6,20%)	47,0(6,2%)	47,0(6,2%)
TOTAL	760,0(100%)	760,0(100%)	760,0(100%)	760,0(100%)

* Intr-o zi rece, uscată.

n cursul unei respirații aerul alveolar este numai parțial înlocuit de aerul inspirat; la nivelul membranei alveolare O_2 este constant absorbit, iar CO_2 constant eliminat din sînge; aerul atmosferic uscat este umidifiat în cursul trecerii prin căile respiratorii. Întrucît la temperatura de 37°C, pH_2O este de 47 mmHg, creșterea acesteia de la 3,7 mmHg la 47 mmHg se va face diluînd celelalte gaze ale aerului inspirat (pO_2 scade, de exemplu, de la 159,0 la 149,3 mmHg, iar N_2 de la 597,0 la 563,4 mmHg).

Trebuie avut în vedere faptul că din cei aproape 5000 cc cît reprezintă *capacitatea vitală* (definită prin cantitatea de aer aflată în plămîni la sfîrșitul unei inspirații profunde), 2300 cc reprezintă *capacitatea reziduală funcțională* (aerul ce rămîne în plămîni la sfîrșitul unei expirații normale), volum în care vor fi diluați cei 350 cc de aer cît ajunge în alveole din cei 500 cc ai *volumului respirator curent* (150 cc ventilează spațiul mort funcțional).

În condiții de repaus din cei 4,3 l de aer ventilați pe min, cca 250 cc oxigen sînt absorbiți în sînge. La efort, pentru a crește aportul de O_2 în sînge la 1000 cc pe min, menținînd în același timp pO_2 alveolar la valoarea normală de 104 mmHg, ventilația alveolară trebuie să crească de 4 ori (fig. 24). La rîndul său, în repaus, ritmul normal de eliminare a CO_2 din organism este de 200 cc pe min. În efort, capacitatea de eliminare a CO_2 crește la 1200—1300 cc pe min. În alveole pCO_2 crește direct proporțional cu eliminarea CO_2 din sînge și scade invers proporțional cu ventilația alveolară.

Factorii care pot afecta difuziunea gazelor (în speță a O_2 și CO_2) prin membrana alveolară și care intervin în multe procese patologice sînt: *grosimea* membranei respiratorii (crește în unele fibroze pulmonare, în edemul interstițial alveolar etc.); *suprafața* membranei respiratorii (scăderea ei pînă la punctul critic de 1/3 din valoa-

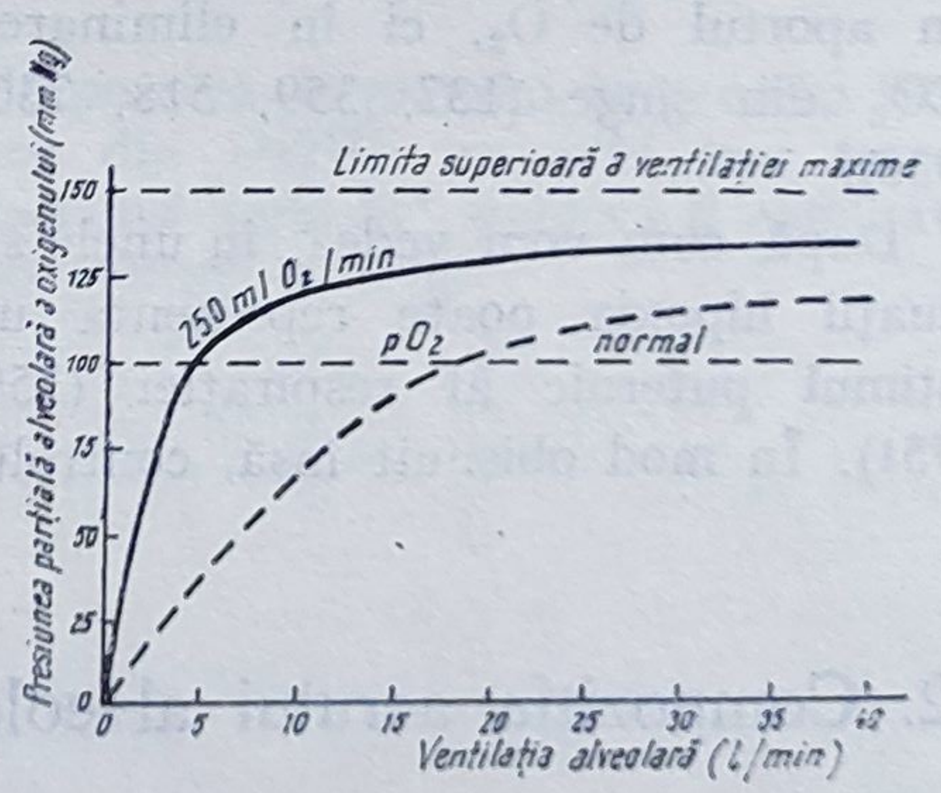


Fig. 24 — *Efectul ventilației alveolare și al ritmului absorbției oxigenului din alveole asupra pO_2, după Guyton, 1970 (652).*

rea normală, moment în care homeostazia gazelor sanguine se modifică, poate să se producă în bronșitele cronice, emfizemul pulmonar și alte afecțiuni însoțite de tulburări de distribuție intrapulmonară); *coeficientul de difuzibilitate* (fiind mai mare pentru CO_2 decît pentru O_2, în cursul bolilor pulmonare hipercapnia apare mai tardiv decît hipoxemia); *gradientul de presiune* al gazului prin membrana alveolară (cînd pCO_2 în aerul respirator crește, viteza de difuziune a CO_2 din sînge în aerul alveolar va scădea; dimpotrivă, cînd pCO_2 în aerul alveolar va crește prin respirarea unui aer îmbogățit în O_2, difuziunea O_2 din alveolar în sînge va crește).

3. Mărimi funcționale ale respirației (137, 318, 359, 887)

În fig. 25 sînt redate sub formă grafică volumele pulmonare a căror cunoaștere este necesară înțelegerii fiziologiei respirației. Valorile indicate în tabelul XII se referă la individul normal adult.

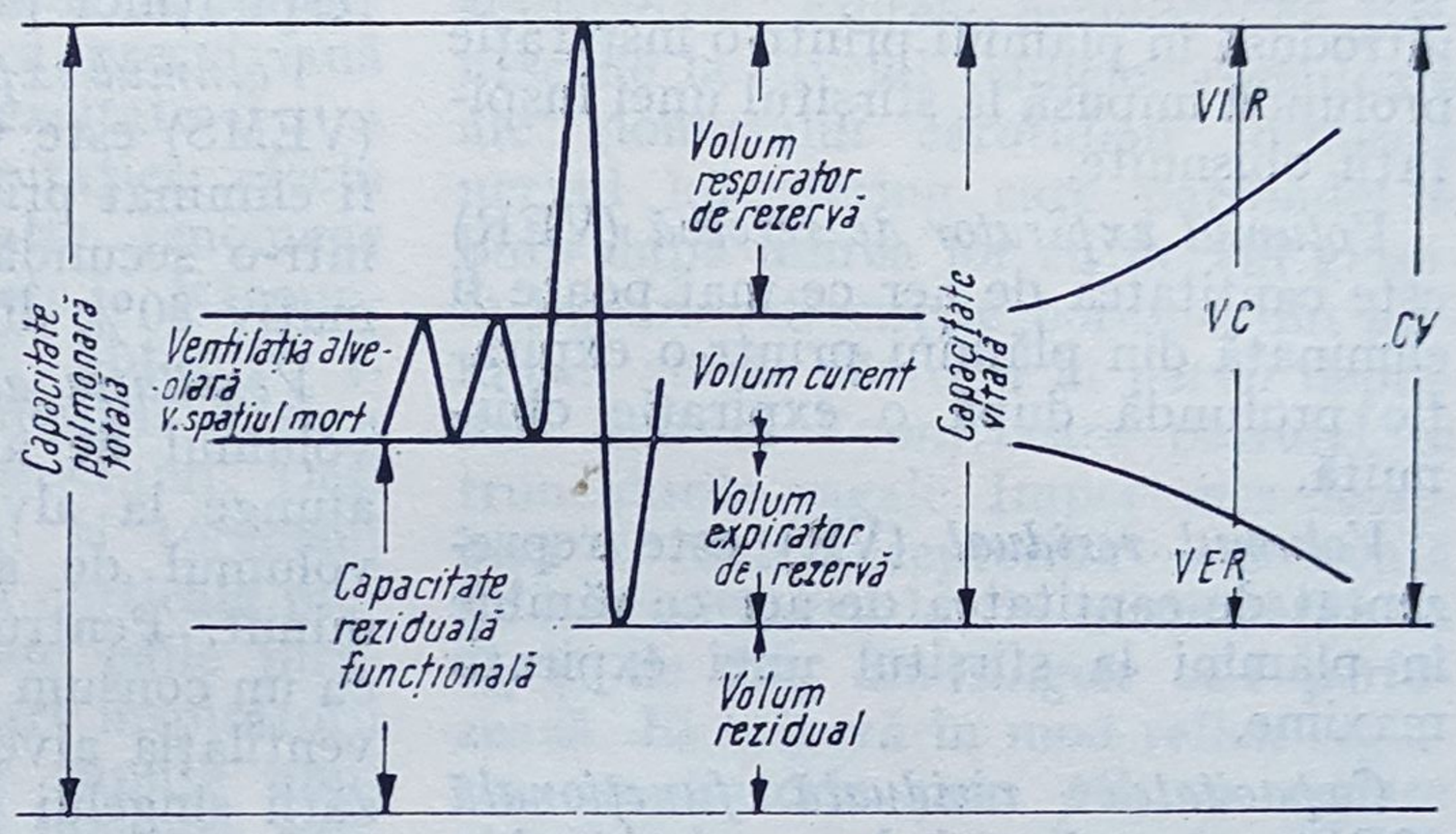


Fig. 25 — *Reprezentarea schematică a volumelor pulmonare.*

TABELUL XII

Valorile normale ale volumelor respiratorii la individul adult în condiții bazale

1. Mărimi volumetrice statice	
— capacitatea pulmonară totală (CPT)	4 500 — 6 500 cc
— capacitatea vitală (CV)	3 500 — 5 000 cc
— volumul curent (VC) 10 — 15% din CV	400 — 600 cc
— volumul inspirator de rezervă (VIR) 35 — 40% din CV	1 500 — 2 000 cc
— volumul expirator de rezervă (VER) 20 — 25% din CV	800 — 1 500 cc
— volumul rezidual (VR)	1 000 — 1 400 cc
— capacitatea reziduală funcțională (CRF) (aproximativ 50% din CPT)	2 000 — 3 000 cc
— spațiul mort fiziologic (SM)	130 — 200 cc
2. Mărimi volumetrice dinamice	
— debitul ventilator (VC × număr respirații/min)	6 000 — 8 000 cc/min
— debitul ventilator maxim	80 — 120 l/min
— volumul respirator maxim/s (VEMS) 80% din CV	2 800 — 4 000 cc
— ventilația alveolară	4 000 — 4 600 cc

Capacitatea pulmonară totală (CPT) este definită ca volumul de aer conținut în plămîni la sfîrșitul unei inspirații maxime. Valoarea sa este egală cu suma capacității vitale și a volumului rezidual.

Capacitatea vitală (CV) este volumul maxim de aer care poate fi eliminat din plămîni într-o expirație maximă ce urmează unei inspirații maxime.

Volumul curent (VC) reprezintă 10—15% din capacitatea vitală și este definit ca volumul de aer inspirat și respectiv expirat în cursul unei respirații de repaus.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) este cantitatea de aer ce mai poate fi introdusă în plămîni printr-o inspirație profundă impusă la sfîrșitul unei inspirații obișnuite.

Volumul expirator de rezervă (VER) este cantitatea de aer ce mai poate fi eliminată din plămîni printr-o expirație profundă după o expirație obișnuită.

Volumul rezidual (VR) este reprezentat de cantitatea de aer ce rămîne în plămîni la sfîrșitul unei expirații maxime.

Capacitatea reziduală funcțională (CRF) este volumul de gaz ce rămîne în plămîni la sfîrșitul unei expirații de repaus.

Spațiul mort fiziologic (SM) este reprezentat de cantitatea de aer inspirat care rămîne în căile respiratorii inferioare și nu participă la schimburile gazoase alveolare.

Pe lîngă mărimile volumetrice *statice* amintite, există cîteva mărimi volumetrice *dinamice*.

Debitul ventilator se calculează înmulțind valoarea volumului curent (400—600 cc) cu frecvența respirațiilor (12—14/min).

Debitul ventilator maxim este volumul maxim de gaz care poate fi ventilat într-un minut prin creșterea numărului și a profunzimii respirațiilor. Valoarea teoretică (80—120 l/min) rezultă din înmulțirea capacității vitale teoretice cu 24, numărul maxim al respirațiilor profunde.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) este volumul de aer ce poate fi eliminat printr-o expirație profundă într-o secundă. El reprezintă aproximativ 80% din capacitatea vitală.

Ventilația alveolară (VA) reprezintă volumul de aer proaspăt inspirat ce ajunge la alveole într-un minut, ori volumul de aer alveolar expirat pe minut. Pentru un individ de 70 kg, cu un consum de O_2 de 250 cc pe min, ventilația alveolară necesară arterializării sîngelui venos amestecat ce pătrunde în plămîni este de 4,3 l/min. Valorile normale de repaus corespund la 70—80% din ventilația totală (crește la 85% la efort) restul reprezentînd ventilarea spațiului mort.

4. Structurile implicate în reglarea respirației (196, 358, 707, 792, 915, 1590)

Mecanismul homeostatic al concentrației CO_2 din sînge cuprinde în primul rînd reglarea ventilației alveolare (ritm și profunzime a respirațiilor) al cărei control este efectuat de *centrul respirator* situat în substanța reticulată a bulbului. Acesta este alcătuit din trei subcentri: *centrul inspirator* este situat cel mai caudal, în partea ventrală a formațiunii reticulate. Excitarea sa produce inspirația prin stimularea diafragmului și a muscula-

turii intercostale; *centrul expirator* este situat în porțiunea dorsală a formațiunii reticulate. Excitarea sa produce, probabil, o întrerupere a activității centrului inspirator; *centrul pneumotaxic* este situat în jumătatea superioară a punții și este în legătură funcțională cu centrul inspirator și cel expirator.

Funcția respiratorie se caracterizează printr-o activitate tonică a centrului inspirator, întreruptă printr-o inhibiție plecată din centrul expirator. Pe acest fond respirația poate fi modificată prin intervenția impulsurilor corticale sau periferice.

Impulsurile *corticale* sînt în raport cu existența în regiunea presylviană a scoarței a unei zone excitatorii și a alteia inhibitorii a respirației, efecte ce apar simultan cu alte fenomene (masticație, deglutiție etc.). Răspunsuri respiratorii pot fi obținute și prin stimularea ariei motorii 2 și a suprafeței limbice a cortexului. Deși musculatura trunchiului și toracelui este reprezentată în aria corticală motorie 4, de unde pornesc căile piramidale, mișcările voluntare inspiratorii sau expiratorii nu sînt supuse unui control piramidal, fiind mediate probabil de căi extrapiramidale.

Impulsurile *periferice* sînt de două feluri: cele care pornesc de la *chemoreceptorii* carotidieni și aortici (recepționează modificările de pCO_2 și pO_2) și sînt transmise centrilor prin nervul glosofaringian (IX) și vag (X) și cele care provin de la receptorii de *distensie* intrapulmonari, receptorii de *întindere* a marilor vase, *proprioceptorii* musculari (ai mușchilor membrelor și posibil și ai altor mușchi) și probabil alți receptori periferici ce recepționează stimulii nocivi. Majoritatea stimulilor proveniți din regiunile amintite sînt transmiși centrului respirator bulbar pe calea nervului vag.

Principalii chemoreceptori (și proprioceptori) sînt situați la nivelul arterelor occipitale în imediata apropiere a arterelor carotide externe (glomusul carotidian) și în concavitatea arcului aortic (glomusul aortic). Ambele structuri sînt formate din celule epiteloide receptoare, separate de curentul sanguin numai prin pereții capilarelor sinusoidale. Fibrele nervoase ce pornesc de la nivelul celulelor receptoare ale glomusului carotidian formează nervul lui Hering care pătrunde în bulb după unirea lor cu nervul glosofaringian. Aferențele pornind din glomusul aortic pătrund în nervii depresori (nervul Cyon), care pătrund în trunchiurile vagale. Importanța deosebită a chemoreceptorilor este legată de sensibilitatea lor la modificările de O_2 și de CO_2 din sîngele ce-i perfuzează. Ei asigură în mod reflex reglarea respiratorie prin pO_2, o reglare chimică de care centrul respirator este lipsit.

Impulsurile chimice centrale sînt realizate de acțiunea directă asupra centrului respirator a modificărilor de pH, pCO_2 și posibil pO_2. Acestea se deosebesc de impulsurile sinaptice indirecte, tot de natură chimică, dar care sînt mediate de glomusul carotidian și receptorii cîrjei aortice.

5. Reglarea chimică a respirației

Activitatea chimică de fond a centrilor respiratori este modulată continuu de mediul chimic (pH, pCO_2, pO_2 și HCO_3^-) din lichidele biologice. Zonele chemosenzitive sînt multiple, unele centrale, altele periferice. Cele

centrale se găsesc situate la nivelul bulbului sau pe ventricolul IV (1113, 1202, 1461). Compoziția chimică a lichidului interstițial cerebral sau a celui cisternal diferă de compoziția chimică sanguină. Stimulul zonelor receptoare centrale nu se cunoaște cu precizie. Datele existente pledează mai curînd în favoarea activității ionilor de H^+ decît a pCO_2 (707, 1202). Zonele chemoreceptoare *periferice* sînt situate la nivelul sinusului carotidian și al cîrjei aortice. Ele reacționează primar la modificările pO_2, fiind mai puțin sensibile la activitatea ionilor H^+ (585, 1750). Rolul pCO_2, care poate influența atît chemoreceptorii centrali, cît și pe cei periferici, este greu de precizat, întrucît orice modificare a sa se însoțește de o modificare de pH prin creșterea concentrației de acid carbonic (933, 934, 1202).

a) **Rolul CO_2** în reglarea respirației este bine stabilit. Orice alterare în producția de CO_2 și în concentrația de CO_2 va influența respirația în vederea restabilirii concentrației normale. Acest mecanism funcționează cu mare precizie și eficiență, pCO_2 din sînge fiind menținută în condiții normale în jur de 40 mmHg, chiar în condițiile în care pO_2 arterial scade. O creștere mică (cu 0,25%) a pCO_2 alveolar (care reflectă concentrația CO_2 din sîngele arterial) mărește ventilația alveolară cu 100%. Invers, scăderea conținutului alveolar de CO_2 prin hiperventilație voluntară produce apnee. O creștere a pCO_2 ca urmare a producției metabolice în timpul unui efort va mări ritmul respirator suficient normalizării pCO_2, ca urmare a unei influențe nervoase (cu acțiune rapidă), completat de intervenția unor factori hormonali sau de reacția acidă a l.c.r. produsă de acumularea acidului lactic (730, 759). Efectul parțial al pCO_2 asupra ventilației pulmonare (mediat fie de chemoreceptorii centrali, fie de cei periferici) este redat în fig. 26. Se poate observa că o creștere a pCO_2 stimulează respirația, în timp ce o scădere a sa o inhibă (393). Creșterea alveolară

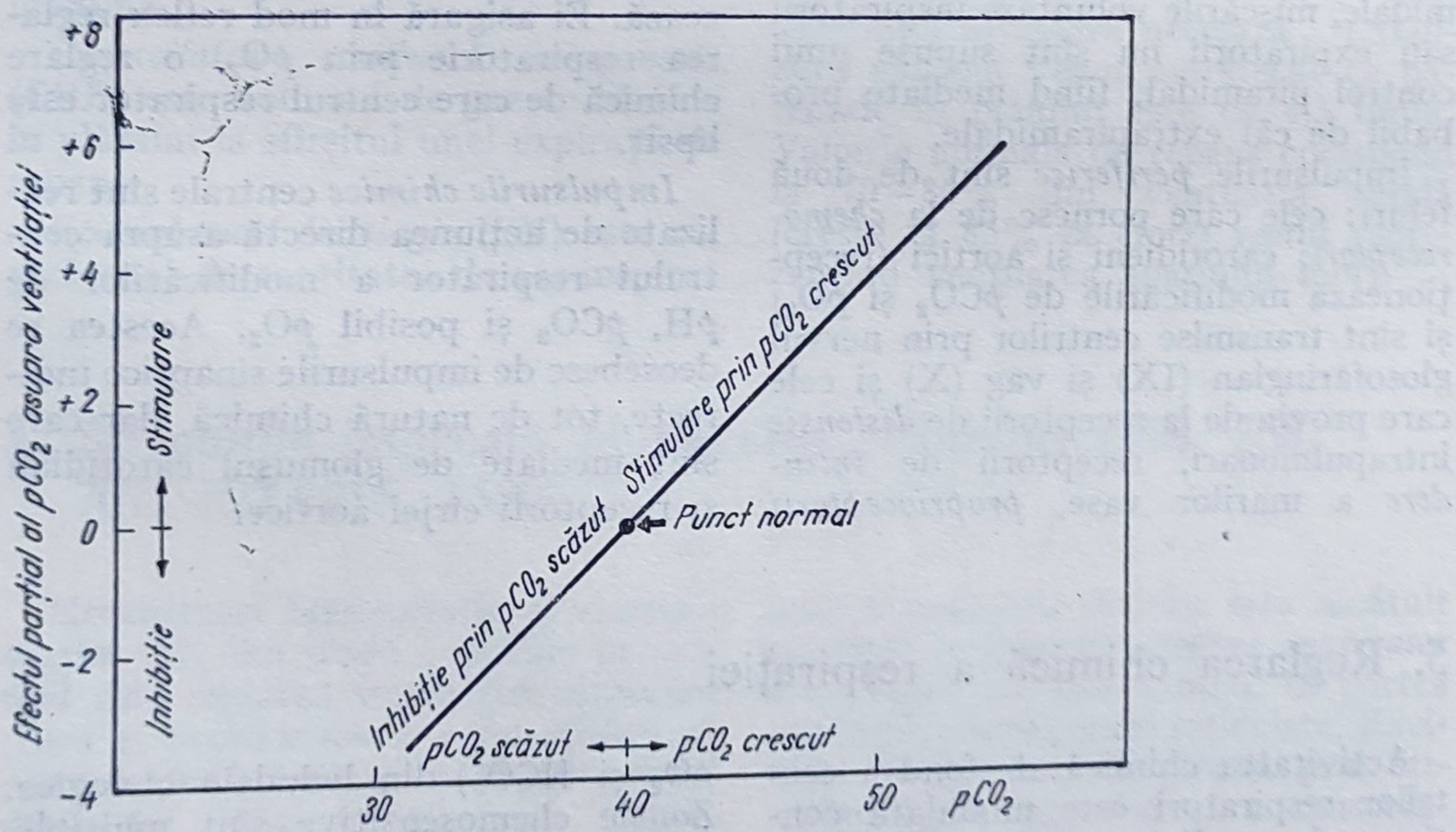


Fig. 26 — *Efectul parțial al modificării pCO_2 asupra ventilației alveolare, după Gray, 1949 (631).*

și sanguină a pCO_2, pentru a aprecia sensibilitatea răspunsului chemoreceptor, se face prin inhalarea unui amestec conținînd un procent crescut de CO_2 (422). O creștere a concentrației CO_2 în aerul alveolar la 3% se însoțește de hiperventilație evidentă, aceasta fiind deosebit de marcată la o concentrație de 6%. Maximul răspunsului hiperpneic la concentrația crescută de CO_2 în aerul inspirat este de aproximativ 9% (fig. 27). Peste această concentrație, efectul de depresiune centrală diminuează progresiv răspunsul respirator, concentrațiile foarte mari devenind letale (631). Deși sînt încă discuții privind modul prin care pCO_2 stimulează respirația, există unele date care susțin intervenția sa independent de acidoza pe care o induce. Astfel, cînd se compară efectele ventilatorii ale unor creșteri egale de aciditate produsă prin inhalarea de CO_2 și prin introducerea în sînge a unui acid, se constată că efectul ventilator produs de CO_2 depășește cu mult pe cel determinat de acidemia metabolică.

b) **Rolul pH-ului sanguin** în determinarea unui răspuns ventilator reiese limpede din fig. 28, reprodusă după Gray (631). În grafic este indicat efectul parțial al pH-ului asupra ventilației alveolare, adică în condițiile menținerii constante a celorlalți factori ce influențează respirația (pCO_2, pO_2). Scăderea pH-ului sub 7,41 crește respirația, astfel încît la un pH de 7,20, ventilația pulmonară crește de aproape 4 ori. Dimpotrivă, creșterea pH-ului peste 7,41 inhibă respirația, astfel încît la un pH de 7,50 ventilația pulmonară este scăzută la aproape jumătate (393). Sediul acțiunii pH-ului ca stimul respirator nu a fost încă precis stabilit. Deși stimularea chemoreceptorilor periferici joacă un oarecare rol, efectul principal are sediul central, întrucît el continuă și după dezaferentarea chemoreceptorilor periferici. În condițiile unei acidoze metabolice efectul hiperventilator al creșterii concentrației H^+ se produce chiar cînd pCO_2 este scăzut, consecință tocmai a stimulării respiratorii mediate de acidemie. În același timp scăderea pCO_2 limitează hiperventilația dato-

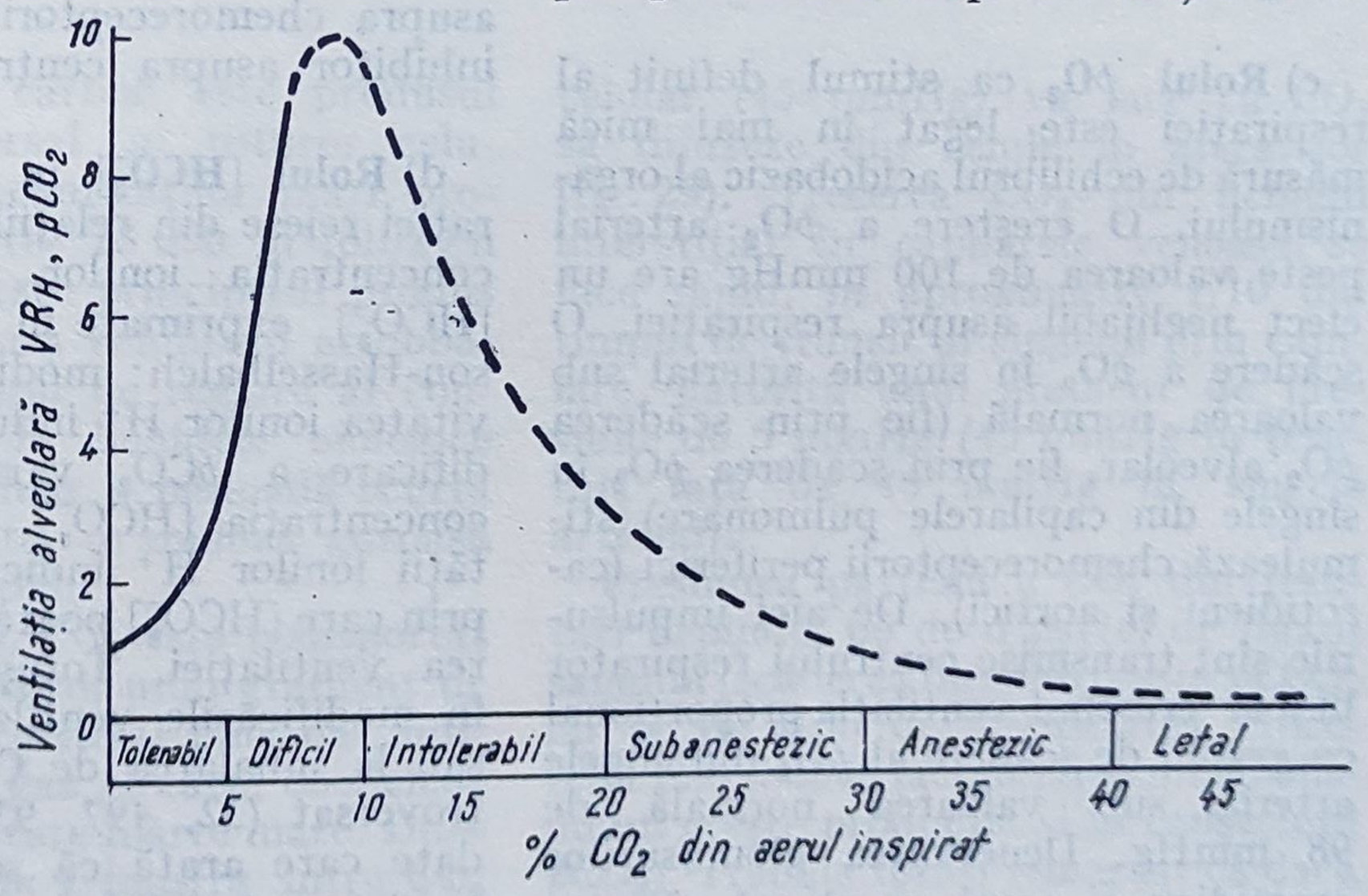


Fig. 27 — Răspunsul ventilator ca o funcțiune a concentrației de CO_2 în aerul inspirat, după Gray, 1949 (631).

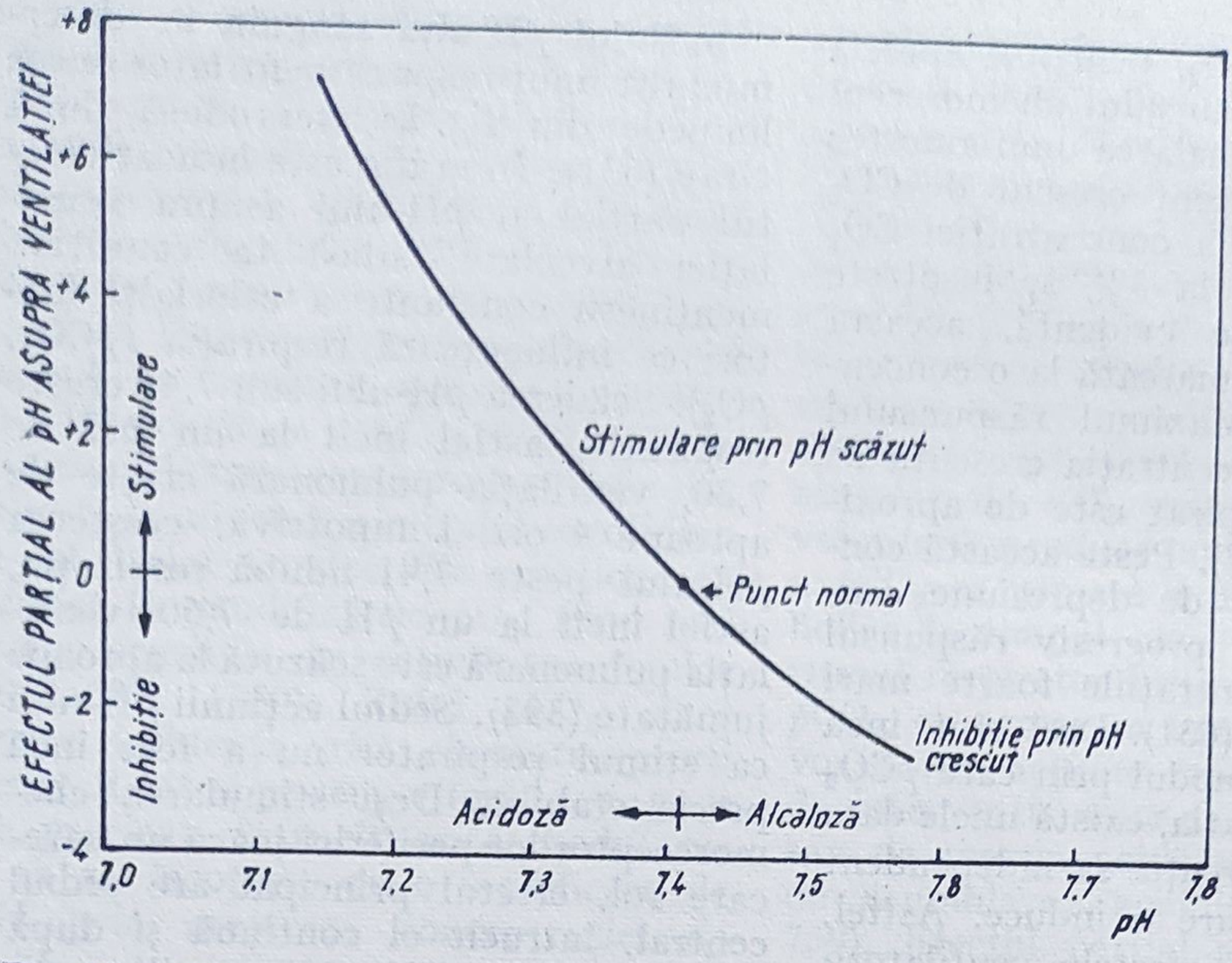


Fig. 28 — *Efectul parțial al modificării de pH sanguin asupra ventilației alveolare.*

rită absenței unuia din stimulii respiratori reprezentat de pCO_2. Dimpotrivă, acumularea de CO_2 indusă de hipoventilația secundară alcalozei metabolice va menține respirația la un anumit grad, evitînd apneea.

c) **Rolul pO_2** ca stimul definit al respirației este legat în mai mică măsură de echilibrul acidobazic al organismului. O creștere a pO_2 arterial peste valoarea de 100 mmHg are un efect neglijabil asupra respirației. O scădere a pO_2 în sîngele arterial sub valoarea normală (fie prin scăderea pO_2 alveolar, fie prin scăderea pO_2 în sîngele din capilarele pulmonare) stimulează chemoreceptorii periferici (carotidieni și aortici). De aici impulsurile sînt transmise centrului respirator bulbar crescînd ventilația proporțional cu gradul de scădere al pO_2 din sîngele arterial sub valoarea normală de 98 mmHg. Denervarea glomusurilor carotidian și aortic anulează răspunsul respirator la hipoxemie. În această situație, respirația este chiar inhibată, întrucît asupra centrului respirator hipoxemia are un efect inhibitor. Efectul rezultant al scăderii pO_2 arterial asupra respirației este suma algebrică a efectelor sale diferite, stimulator asupra chemoreceptorilor periferici și inhibitor asupra centrului respirator.

d) **Rolul $[HCO_3^-]$** în reglarea respirației reiese din relațiile stabilite între concentrația ionilor $[H^+]$, pCO_2 și $[HCO_3^-]$ exprimate în ecuația Henderson-Hasselbalch: modificările în activitatea ionilor H^+ induse printr-o modificare a pCO_2 variază invers cu concentrația $[HCO_3^-]$. Variația activității ionilor H^+ indică un mecanism prin care $[HCO_3^-]$ poate influența reglarea ventilației. Totuși, rolul $[HCO_3^-]$ în modificările ventilatorii de repaus sau la inhalarea de CO_2 rămîne controversat (32, 497, 933, 934). Există date care arată că scăderea concentrației extracelulare de $[HCO_3^-]$ (fie prin transferul la altitudine, fie prin

acidoză metabolică) crește răspunsul respirator la inhalarea de CO_2 (707). Dimpotrivă, acumularea de bicarbonat în alcaloza metabolică diminuează răspunsul ventilator la inhalarea unor amestecuri gazoase bogate în CO_2 (32, 497, 606, 1630). Se poate trage concluzia (707) că $[HCO_3^-]$ extracelular modulează răspunsul ventilator la inhalarea unor concentrații diferite de CO_2. Relația dintre aceste două variabile este caracterizată prin creșterea progresivă a ventilației cu scăderea concentrației $[HCO_3^-]$ plasmatic la valori sub limita superioară a normalului (25 mMol/l). La concentrații ale $[HCO_3^-]$ mai mari, răspunsul ventilator la CO_2 5% scade și devine virtual ineficient peste 42 mMol/l (707).

e) **Modificările simultane ale pH, pCO_2, pO_2 și $[HCO_3^-]$** produc o sumă algebrică a efectelor lor separate. Astfel, dacă pO_2 rămîne normal, dar pH-ul crește iar pCO_2 scade, efectul inhibitor al ultimelor două poate fi suficient pentru a diminua respirația. Scăderea rapidă a pO_2 care apare ca urmare a inhibiției respiratorii va stimula chemoreceptorii, iar respirația se restabilește. În același timp trebuie menționat că reglarea respiratorie vizează în primul rînd constanța pCO_2 și a pH-ului și în al doilea rînd a pO_2. Se știe că pCO_2 sanguin își menține valoarea normală chiar în condițiile în care pO_2 scade în mod apreciabil (pînă la 12—13%). Stimularea respirației deci se datorește aproape exclusiv acumulării de CO_2, în timp ce scăderea pO_2 poate duce la pierderea cunoștinței fără ca respirația să fie deprimată. Pe de altă parte, CO_2 nu acționează ca stimulent respirator decît la valori depășind 30 mmHg. Întrucît în hipoxia acută pCO_2 poate să scadă sub acest nivel, stimulul reprezentat de CO_2 lipsește. Acest lucru explică de ce corectarea bruscă a hipoxiei prin procedee care anulează activitatea chemoreceptorilor periferici poate duce la apnee.

6. Transportul CO_2 din țesuturi în plămîni

Bioxidul de carbon este produsul catabolic universal al tuturor celulelor. Datorită cantităților mari produse (aproximativ 25 000 mMoli/24 h la adult), CO_2 este principalul produs care poate tulbura echilibrul acidobazic. Dacă sistemul de reglare al concentrației sale în lichidele biologice este întrerupt chiar o perioadă scurtă de cîteva minute, o acidoză gazoasă se instalează rapid.

Ca și oxigenul, CO_2 este transportat în organism conform unui gradient de concentrație, în general mic, dar suficient pentru un gaz al cărui coeficient de difuzibilitate este foarte mare. Diferența de pCO_2 de 1 mmHg între CO_2 intracelular (46 mmHg) și cel extracelular (45 mmHg) va face ca CO_2 să difuzeze din celule în afara lor (fig. 29). Trecerea CO_2 din lichidul interstițial în capilarele venoase se face rapid, în aproximativ 1/10 din timpul de tranzit al sîngelui prin capilare, datorită unui gradient de presiune de 5 mmHg (45 mmHg în țesuturi față de 40 mmHg în sîngele arterial).

Presiunea parțială a CO_2 din țesuturi depinde, pe de o parte, de fluxul sanguin (scăderea fluxului crește pCO_2), iar pe de alta, de intensitatea proceselor metabolice (accelerarea metabolismului crește producția și în consecință pCO_2). Trebuie totuși remarcat că dacă în anumite circumstanțe (scăderea flu-

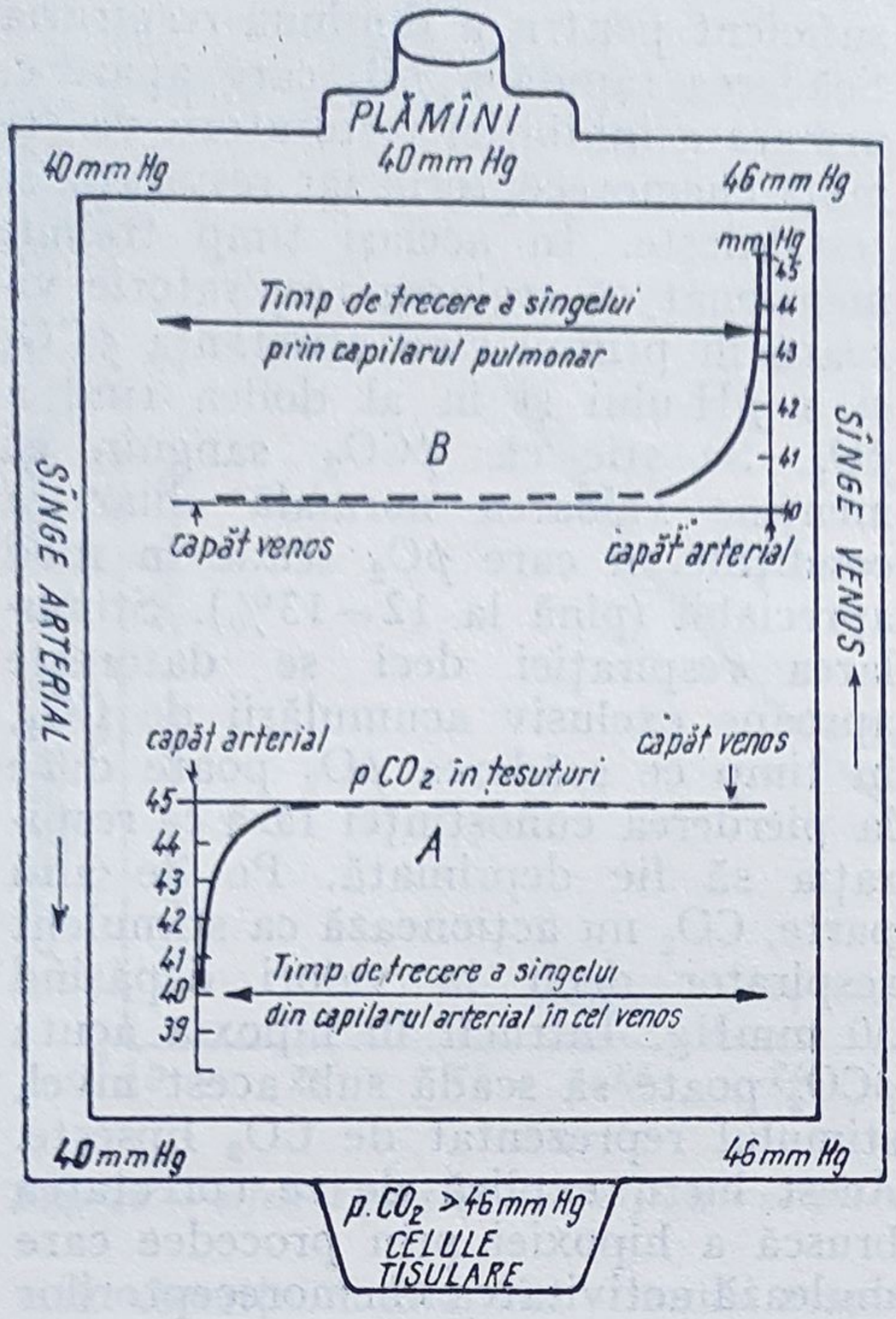


Fig. 29 — *Difuziunea CO_2 din țesuturi în sînge (A) și din capilarele pulmonare în alveole (B) se face rapid, la un gradient de presiune relativ mic.*

xului sanguin, creșterea ritmului metabolic) pCO_2 sanguin poate crește considerabil, intervenția în sens opus a acestor doi factori nu poate să scadă pCO_2 sub 40 mmHg, valoarea normală existentă în sîngele arterial (tabelul XIII).

Eliminarea CO_2 din sînge în alveole se face, de asemenea, rapid, de-a lungul unui gradient de presiune de 5 mmHg (45 mmHg în sîngele arterial pulmonar față de 40 mmHg în alveole). Datorită coeficientului de difuzibilitate foarte mare, echilibrarea CO_2 între sînge și alveole se face în prima zecime din timpul de tranzit al sîngelui prin plămîni. Singura limitare a trecerii CO_2 din sînge în alveole este impusă de ritmul respirator. Prin circulația pulmonară și schimburile ce au loc la nivelul alveolelor, deplasarea CO_2 se face într-un sistem deschis, adică permite schimburile cu mediul din jur. De aici derivă importanța excepțională a mecanismului homeostatic al CO_2 pentru echilibrul acidobazic al organismului.

Transportul CO_2 din țesuturi la plămîni (fig. 30) este un proces deosebit de eficient. În condiții de repaus 1000 ml de sînge transportă 40 cc CO_2. Transportul este efectuat în 4 forme chimice diferite: ca CO_2 dizolvat; ca CO_2 combinat cu apa sub formă de H_2CO_2; ca bicarbonat (rezultat din disocierea H_2CO_3); legat sub formă carbamino (rezultat din combinarea CO_2 cu hemoglobina și într-o mai mică măsură cu proteinele plasmatice).

Din cantitatea totală de CO_2 produs în țesuturi, aproximativ 7% este transportat prin sînge sub formă *liberă*,

TABELUL XIII

Valorile normale ale gazelor în sîngele arterial și venos

	Sînge arterial	Sînge venos
— Presiunea parțială a O_2 (pO_2), mmHg	95	40
— Cantitatea de O_2 (cO_2), ccO_2/100 ml	20,3	15,5
— Capacitatea O_2 (cO_2 sat) în cc O_2/100 ml	20,6	20,6
— Saturația O_2 (%)	96	75
— Presiunea parțială a CO_2 (pCO_2)	40	46
— Cantitatea de CO_2 (cCO_2) vol. CO_2/100 ml	49	53

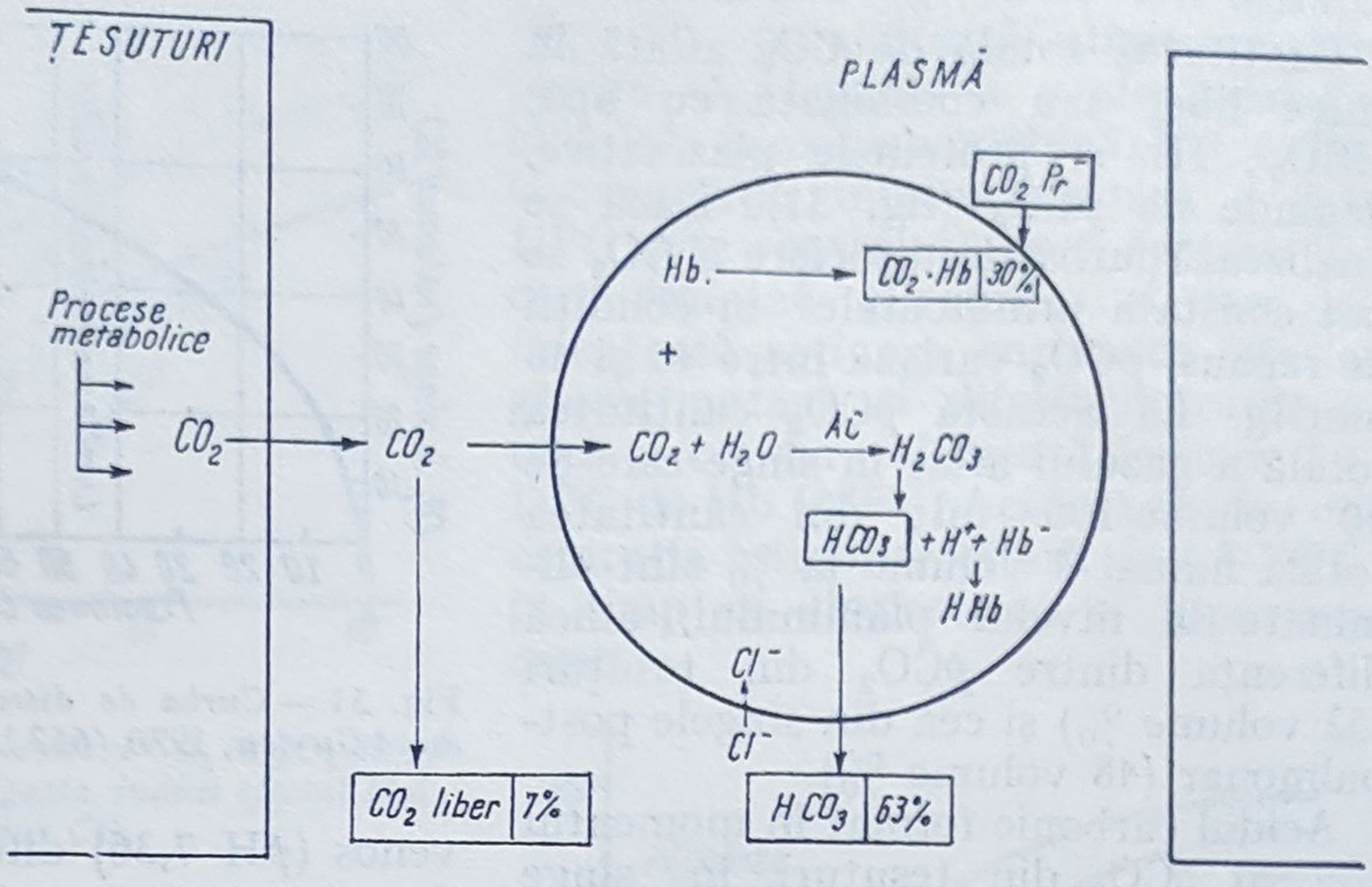


Fig. 30 — *Diferitele forme de transport ale CO_2 din țesuturi către plămîni. AC = anhidraza carbonică, Pr = proteinele plasmatice.*

adică dizolvat. Cantitatea de CO_2 liber pe unitatea de volum este direct proporțională cu pCO_2 din lichid și dependentă de coeficientul său de solubilitate: (pCO_2 = 45 mmHg) × (coeficientul de difuzibilitate = 0,03) = 1,35 mEq/l. Aceasta înseamnă că la o pCO_2 de 45 mmHg, cantitatea de bioxid de carbon dizolvată este de aproximativ 2,4 cc/100 ml (2,7 volume %). Cantitatea dizolvată la 40 mmHg este de cca 2,1 cc. Diferența de 5 mmHg dintre sîngele venos și cel arterial înseamnă 0,3 cc CO_2/100 ml sînge.

Cantitatea de CO_2 transportată din țesuturi la plămîni combinat cu apa sub formă de H_2CO_3 este foarte mică. Trebuie remarcat că în absența acțiunii catalitice a anhidrazei carbonice, reacția de combinare cu apa este foarte lentă.

Combinarea CO_2 sub formă de HCO_3^- reprezintă principala formă de transport a gazului în organism. Ea este dependentă de prezența în hematii a anhidrazei carbonice care accelerează reacția $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$ de 200—300 ori, astfel încît echilibrul complet al reacției se stabilește într-o fracțiune de secundă. Tot așa de rapid și aproape complet, H_2CO_3 disociază în HCO_3^- și H^+. Ionul H^+ reacționează cu Hb care am văzut (cap. 4) că acționează ca un tampon foarte eficient. Ionul HCO_3^-, a cărui concentrație i.c. crește, difuzează în plasmă. Pentru motive de electroneutralitate, Cl^- disponibil în plasmă difuzează în hematii, ceea ce explică concentrația mai mare a acestui anion în hematiile venoase față de cele arteriale. Cantitatea de CO_2 transportată sub formă de HCO_3^- este mare, explicînd aproximativ 63% din întreg CO_2 produs în țesuturi și deplasat către plămîni.

Combinat cu Hb (carboxihemoglobina), o cantitate destul de mare de CO_2 este transportată către plămîni, datorită proprietății moleculei de Hb de a lega reversibil molecula de CO_2. Pe cît de ușoară este combinarea CO_2 cu Hb în țesuturi, pe atît de ușoară este desfacerea ei în plămîni. O cantitate mică de CO_2 reacționează în același fel cu proteinele plasmatice, fiind transportată la plămîni sub această formă. Ambele combinații explică transportul a cca 30% din cantitatea de CO_2 produsă în țesuturi, adică cca 1,5 cc CO_2/100 ml sînge.

Cantitatea totală de CO_2 aflată în sînge liber sau combinată cu apa, HCO_3^-, Hb și proteinele plasmatice, depinde de pCO_2 (fig. 31). Dacă se analizează curba de disociere a CO_2 se pot constata următoarele: în condiții de repaus, pCO_2 variază între 40 și 46 mmHg. La această pCO_2 cantitatea totală a gazului aflat în sînge este de 50 volume/100 ml; din cantitatea totală numai 4 volume la % sînt eliminate la nivelul plămînului, adică diferența dintre pCO_2 din țesuturi (52 volume %) și cea din sîngele post-pulmonar (48 volume %).

Acidul carbonic format în momentul trecerii pCO_2 din țesuturi în sînge scade pH-ul acestuia. Această scădere este însă minimalizată de intervenția sistemelor tampon sanguine. În adevăr, ntre sîngele arterial (pH 7,40) și cel

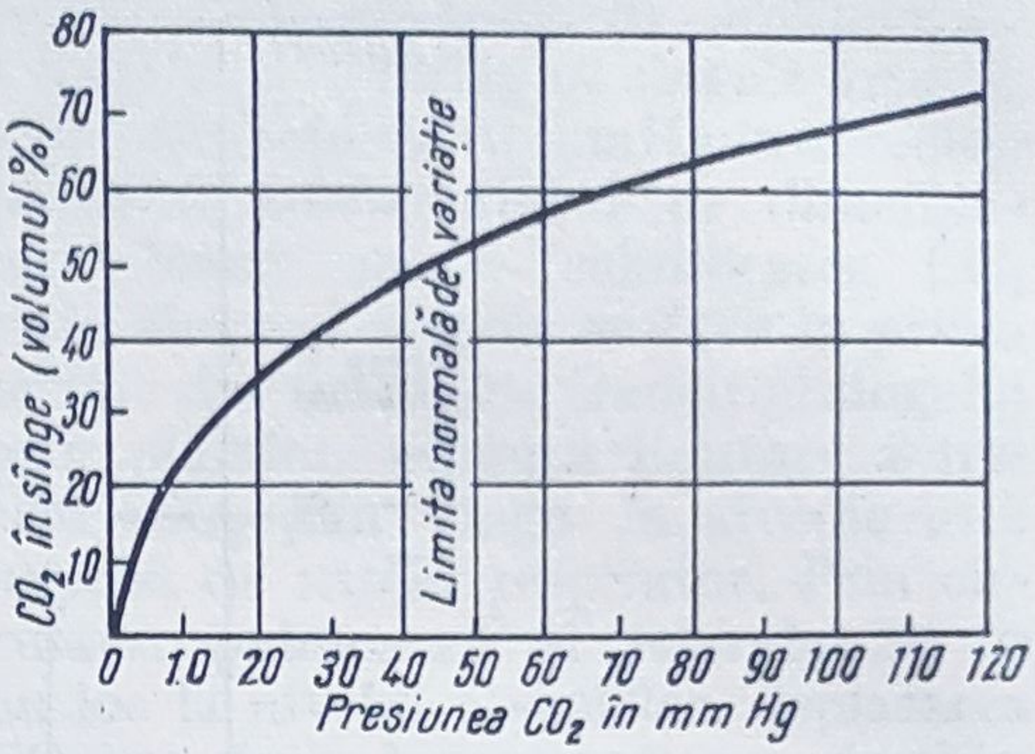


Fig. 31 — *Curba de disociație a CO_2 în sînge, după Guyton, 1970 (652).*

venos (pH 7,36) diferența de pH este de numai 0,04 unități. Dimpotrivă, eliminarea CO_2 la nivelul plămînului va crește cu aceeași valoare pH-ul sîngelui care părăsește organul.

7. Interferența transportului de O_2 și CO_2 de către hemoglobină

Hemoglobina este o moleculă complexă care poate lega patru compuși implicați direct sau indirect în echilibrul acidobazic: H^+, CO_2, O_2 și 2,3-DPG (difosfogliceratul). Atît CO_2 cît și 2,3—DPG se leagă de Hb în forma sa mai puțin oxigenată. Invers, creșterea concentrației fiecăreia din aceste substanțe scade afinitatea Hb pentru O_2, deviind curba de disociere a oxihemoglobinei la dreapta. Dimpotrivă, creșterea saturației Hb cu O_2 scade afinitatea acesteia pentru ceilalți liganți.

Efectul ionilor H^+ asupra afinității O_2 (efectul Bohr) rezultă din prezența în molecula Hb a aminoacizilor care sînt acizi mai slabi în forma redusă decît în cea oxigenată. Creșterea concentrației ionilor H^+ îndreaptă echilibrul către forma redusă, deviind curba de disociere a oxihemoglobinei la dreapta. S-a calculat că atunci cînd pCO_2 și concentrația 2,3-DPG sînt normale, modificarea pH-ului cu o unitate imprimă efectului Bohr o valoare numerică de —0,40 (1152).

CO_2 afectează afinitatea Hb pentru oxigen, atît prin modificarea pH-ului, cît și prin combinarea cu cei 4 atomi de azot ai aminoacizilor terminali din compușii carbamino. De aceea, efectul Bohr măsurat prin modificarea de pH la diferite pCO_2 este mai mare (—0,48) decît efectul Bohr măsurat prin modificarea pH-ului produsă prin adăugarea altor acizi ori baze (—0,40) (1152, 1598).

Efectul O_2 asupra concentrației sanguine în CO_2 (efectul Haldane) constă în deplasarea din sînge a moleculei de CO_2 atunci cînd pO_2 crește (fig. 32). După cum se observă, curba de disociere a CO_2 cînd pO_2 este de 100 mmHg diferă de cea înregistrată la o pO_2 de 40 mmHg. Punctul A arată că o pCO_2 de 45 mmHg în țesuturi permite o

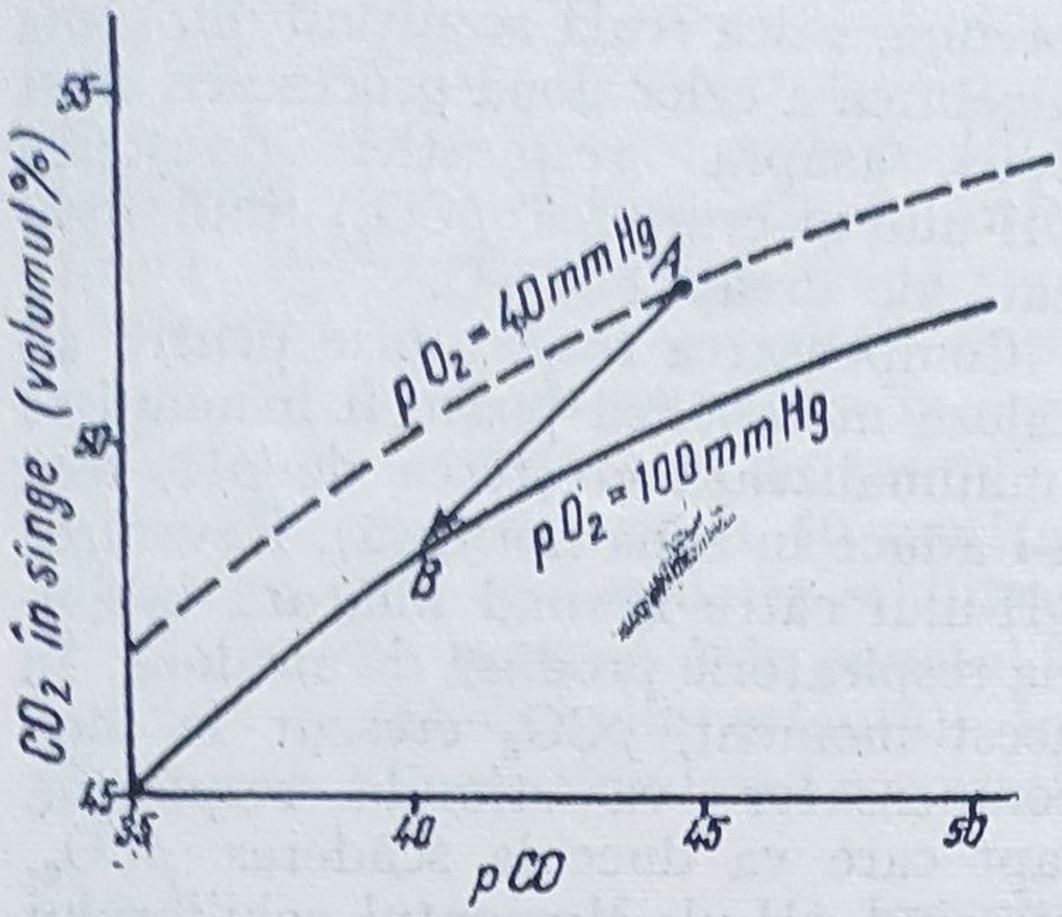


Fig. 32 — *Curba de disociere a CO_2 la pO_2 de 40 mmHg şi 100 mmHg. Săgeata indică efectul Haldane asupra transportului CO_2.*

combinare a 52 volume CO_2 în sînge. La nivelul plămînilor, pCO_2 scade la 40 mmHg, în timp ce pO_2 creşte la 100 mmHg. Creşterea pO_2 în plămîni duce la scăderea curbei de disociaţie a CO_2 deviind-o către punctul B. Prin efectul Haldane, cantitatea de CO_2 eliberată în plămîni se dublează. Explicaţia fenomenului este dublă: combinarea O_2 cu Hb face hemoglobina un acid mai puternic, scăzîndu-i afinitatea pentru CO_2 şi permiţînd formarea carbaminhemoglobinei; în al doilea rînd, creşterea aciditătii Hb măreşte aciditatea lichidelor organismului (inclusiv în plasmă şi în hematii). Aceasta face ca o cantitate mai mare din ionii HCO_3^- să se transforme în H_2CO_3 care la rîndul său disociază eliberînd CO_2 din sînge.

— *Efectul 2,3-DPG,* derivat organofosforat al unei căi alternative a metabolismului glucozei eritrocitare (fig. 33), influenţează afinitatea Hb pentru O_2, legîndu-se preferenţial pe molecula de oxihemoglobină (268, 1598). Concentraţia intraeritrocitară a 2,3-DPG este controlată de 3 factori: cei care reglează glicoliza; cei care influenţează acţiunea enzimelor difosfogliceratmutază şi difosfogliceratfosfatază şi cei care alterează legarea 2,3-DPG de Hb (1598). Acidoza scade concentraţia intraeritrocitară de 2,3-DPG, în timp ce alcaloza ca şi hipoxia o cresc.

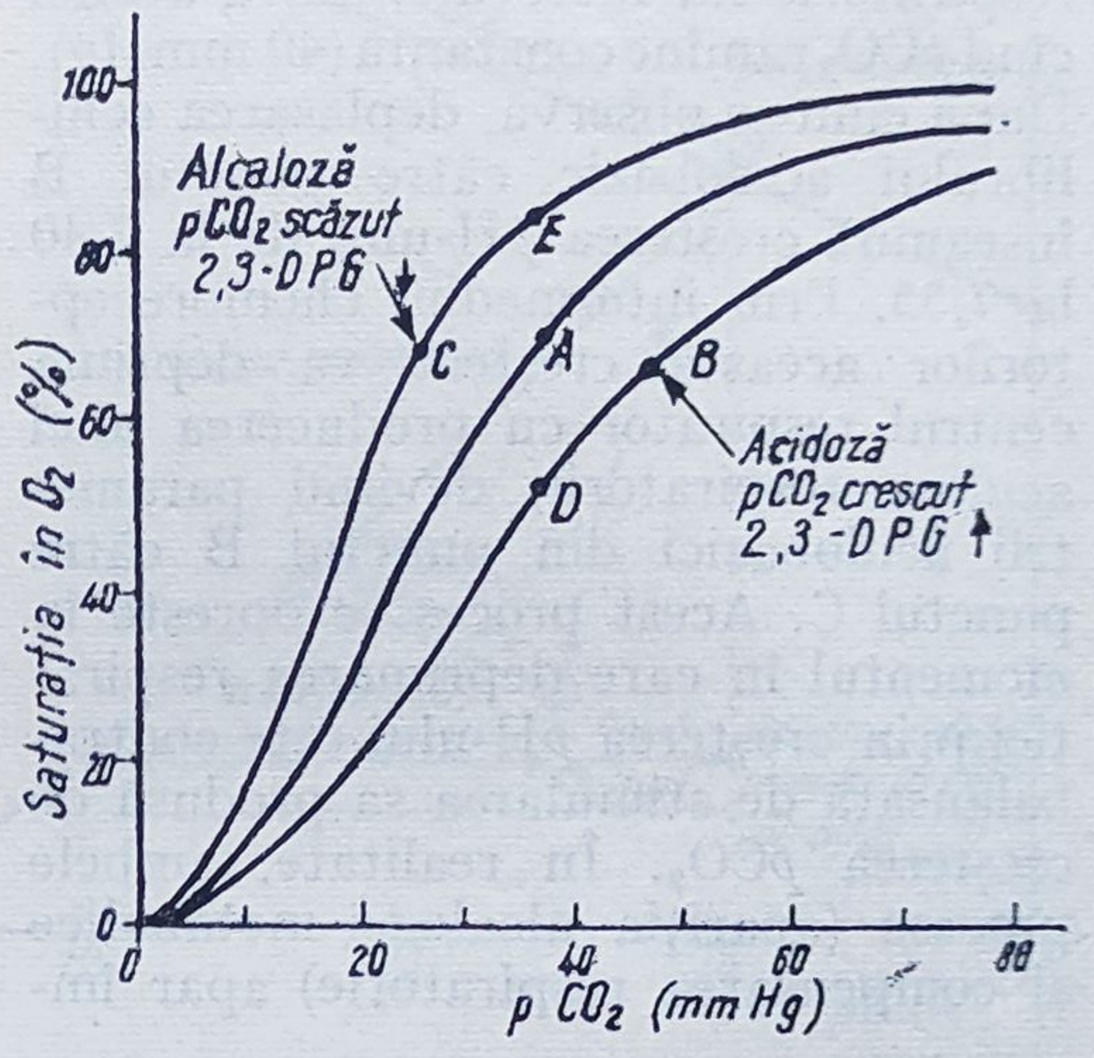


Fig. 33 — *Curba de disociere a oxihemoglobinei. Traseul din mijloc este înscris în poziţii standard (37°C şi pH 7,4). Punctul A reprezintă sîngele venos amestecat la un individ cu o saturare normală a O_2. Punctele B şi C indică modificările în pO_2 produse de alterarea afinităţii sîngelui pentru O_2, fără alterarea saturaţiei venoase, în timp ce punctele D şi E indică modificările de saturaţie care apar dacă pO_2 venos rămîne constant cînd afinitatea pentru O_2 se schimbă. Modificat după Thomas şi col., 1974 (1598).*

8. Compensarea respiratorie pentru acidoza şi alcaloza metabolică

Principalul mecanism compensator al acidozei şi al alcalozei metabolice, care poate interveni prompt, este modificarea ventilaţiei alveolare.

a) **Alcaloza metabolică,** creșterea $\not p$H-ului sanguin, inhibă centrul respirator și scade ventilația alveolară. Hipoventilația alveolară crește $\not pCO_2$ sanguin producînd un oarecare grad de acidoză respiratorie, adică de scădere a $\not p$H-ului. Creșterea $\not pCO_2$ cu scăderea consecutivă a $\not p$H-ului reprezintă compensarea respiratorie pentru alcaloza metabolică (fig. 34). Apariția alcalozei metabolice este reprezentată prin săgeata pornind de la punctul A către punctul B. Această cale este cea care apare atunci cînd compensarea respiratorie nu intervine, adică atunci cînd $\not pCO_2$ rămîne constantă (40 mmHg). După cum se observă, deplasarea echilibrului acidobazic către punctul B înseamnă creșterea $\not p$H-ului de la 7,40 la 7,55. Prin intermediul chemoreceptorilor această creștere va deprima centrul respirator cu producerea unei acidoze respiratorii, deviind parametrii acidobazici din punctul B către punctul C. Acest proces se oprește în momentul în care deprimarea respirației prin creșterea $\not p$H-ului este contrabalansată de stimularea sa produsă de creșterea $\not pCO_2$. În realitate, ambele procese (apariția alcalozei metabolice și compensarea respiratorie) apar împreună, calea reală rezultînd din suma algebrică a celor două procese cu efect opus asupra respirației (creșterea $\not p$H-ului și creșterea $\not pCO_2$) fiind indicată de dreapta A—C.

Compensarea respiratorie pentru alcaloza metabolică poate fi incompletă (minimalizează creșterea de $\not p$H, fără a-l aduce în zona normală). Revenirea $\not p$H-ului către normal înlătură inhibiția respiratorie produsă de alcaloză. În acest moment, $\not pCO_2$ crescut în mod compensator va stimula respirația, fapt care va duce la scăderea $\not pCO_2$, crescînd $\not p$H-ul. Momentul echilibrului dintre acțiunea inhibitoare a respirației indusă de creșterea $\not p$H-ului și de acțiunea stimulatoare a respirației indusă de creșterea $\not pCO_2$ se concretizează în poziția intermediară a parametrilor echilibrului acidobazic, adică în zona alcalozei metabolice compensate (cap. 18).

b) **Acidoza metabolică** prin scăderea $\not p$H-ului stimulează respirația mărind ventilația alveolară. Hiperventilația alveolară duce la scăderea $\not pCO_2$ alveolar și apoi arterial, deviind parametrii acidobazici către regiunea alcalină. În acest moment, peste acidoza

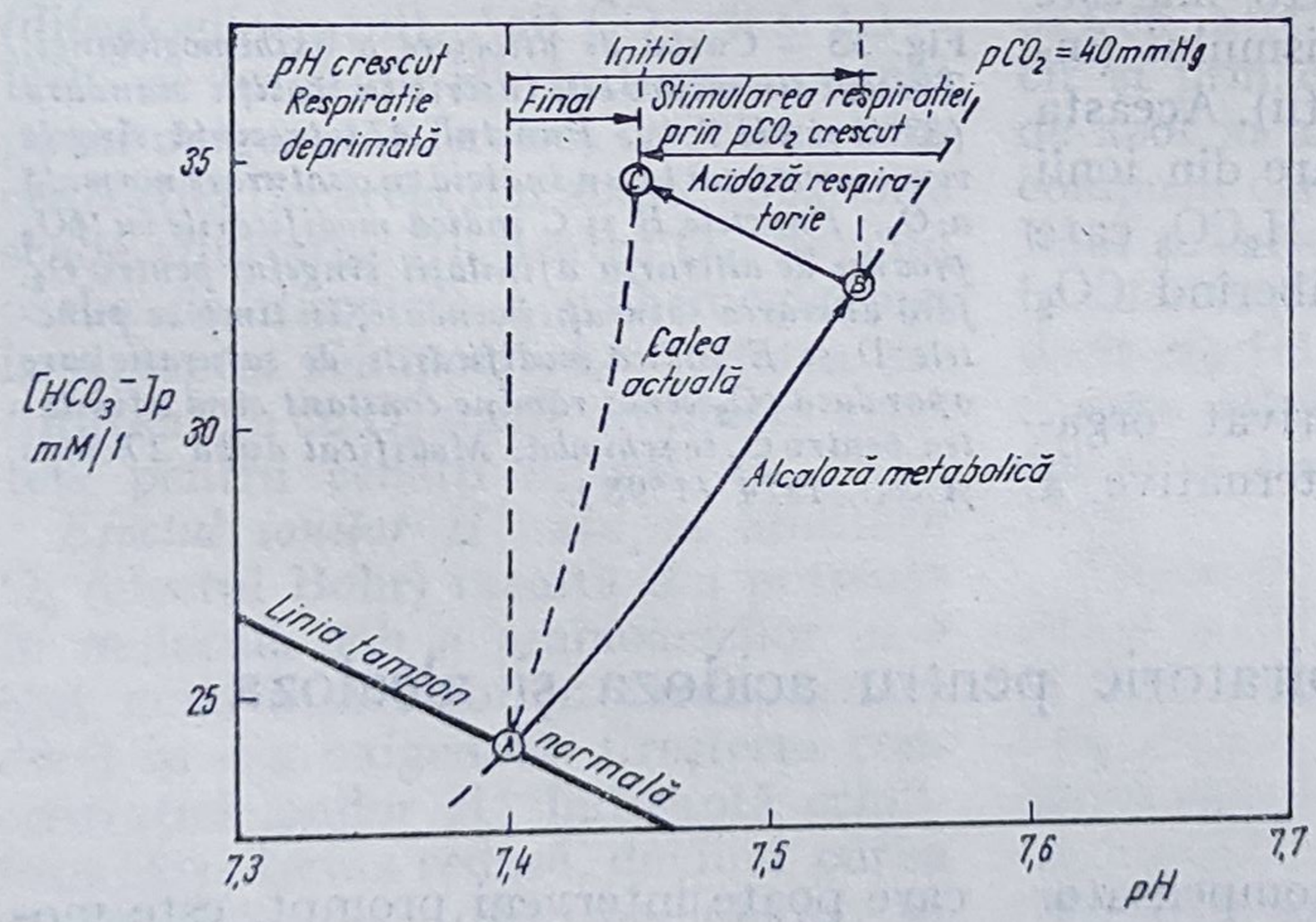


Fig. 34 — *Mecanismul respirator de compensare în alcaloza metabolică.*

metabolică se suprapune o alcaloză respiratorie (393). Stimularea respirației cu scăderea consecutivă a pCO_2 reprezintă compensarea respiratorie pentru acidoza metabolică. După cum se observă în fig. 35, redată după Davenport (393), în condițiile în care compensarea respiratorie nu intervine (pCO_2 rămîne constant la 40 mmHg) adăugarea unui acid ar devia echilibrul acidobazic din punctul A în punctul B (acidoză metabolică importantă). Întrucît însă pH-ul stimulează respirația datorită scăderii valorii sale, diminuarea consecutivă a pCO_2 va minimaliza devierea pH-ului către zona acidă, astfel încît parametrii echilibrului acidobazic se vor îndrepta din punctul A către punctul C. Procesul se oprește în momentul în care stimularea respirației produsă de scăderea pH-ului este echilibrată de efectul opus exercitat de scăderea pCO_2. În această situație acidoza metabolică este parțial compensată printr-o alcaloză respiratorie (cap. 14).

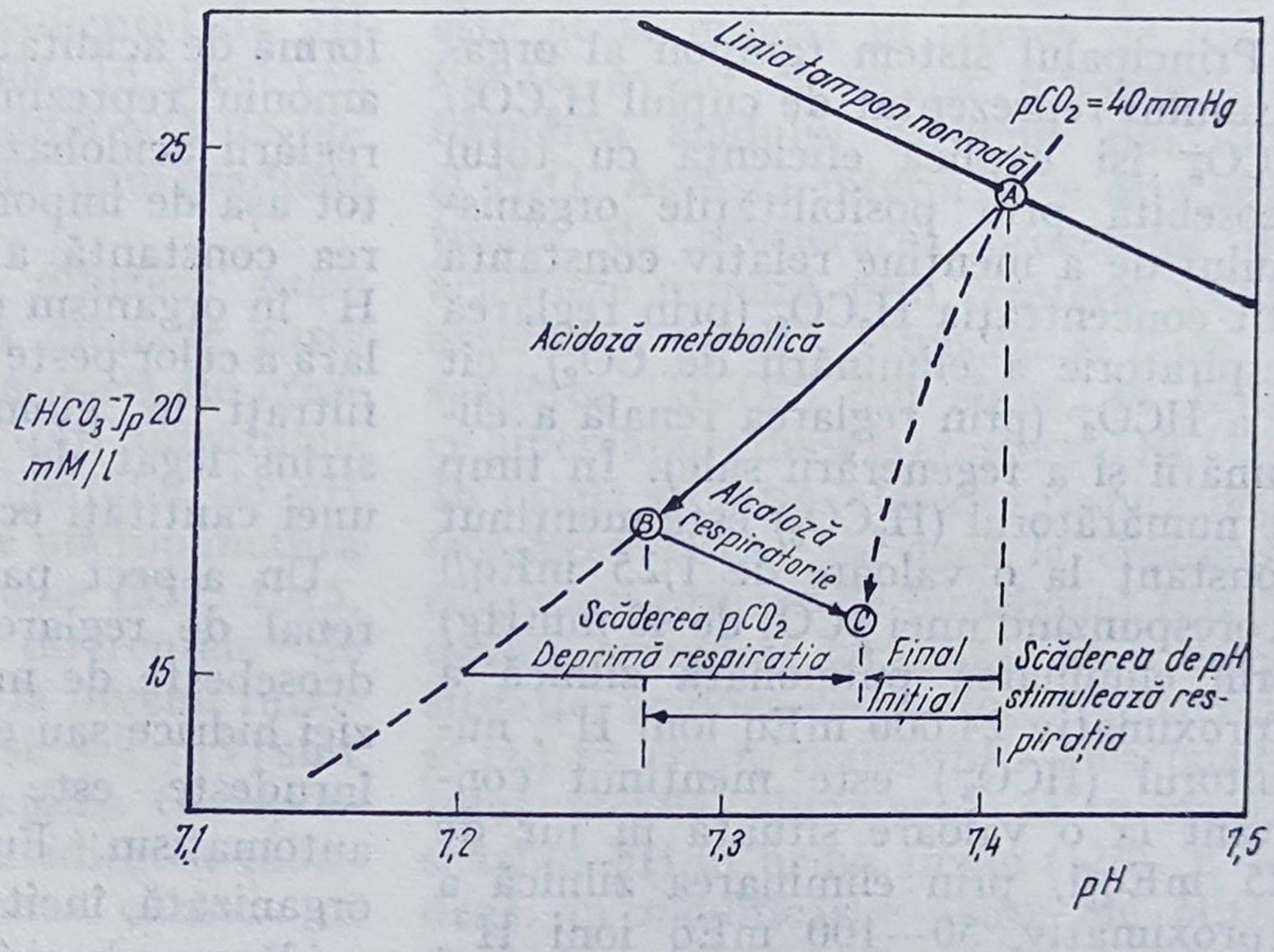


Fig. 35 — *Mecanismul respirator de compensare în acidoza metabolică.*

6

Reglarea renală a echilibrului acidobazic

1. Introducere

Principalul sistem tampon al organismului reprezentat de cuplul H_2CO_3/HCO_3^- își explică eficiența cu totul deosebită prin posibilitățile organismului de a menține relativ constantă atît concentrația H_2CO_3 (prin reglarea respiratorie a eliminării de CO_2), cît și a HCO_3^- (prin reglarea renală a eliminării și a regenerării sale). În timp ce numărătorul (H_2CO_3) este menținut constant la o valoare de 1,25 mEq/l (corespunzînd unei pCO_2 de 40 mmHg) prin eliminarea pulmonară zilnică a aproximativ 24 000 mEq ioni H^+, numitorul (HCO_3^-) este menținut constant la o valoare situată în jur de 25 mEq/l, prin eliminarea zilnică a aproximativ 50—100 mEq ioni H^+, reprezentați de acizii nevolatili. Deși cantitatea acestora este mult mai mică decît a acidului volatil eliminat pulmonar, procesele fiziologice implicate în eliminarea renală a ionilor H^+ (sub formă de aciditate titrabilă și săruri de amoniu) reprezintă numai un aspect al reglării acidobazice renale. Un proces tot așa de important pentru menținerea constantă a concentrației ionilor H^+ în organism este reabsorbția tubulară a celor peste 5 000 mEq ioni HCO_3^- filtrați în glomerulul renal, proces strîns legat de generarea tubulară a unei cantități echivalente de ioni H^+.

Un aspect particular al sistemului renal de reglare acidobazică, care îl deosebește de mecanismele homeostaziei hidrice sau electrolitice cu care se înrudește, este marele său grad de automatism. Funcția sa este astfel organizată, încît variațiile de încărcare acidă sau bazică modifică comportamentul sistemelor de control renale în mod pasiv, prin consecințele fizico-chimice ale adăugirii de acid sau de bază lichidului extracelular (730, 1097).

2. Eliminarea ionilor H^+

Mecanismele principale implicate în reglarea renală a echilibrului acidobazic (reabsorbția de bicarbonat, formarea acidității titrabile și eliminarea sărurilor de amoniu) presupun fie trecerea ionului H^+ din celula tubulară în lumenul tubular, fie trecerea ionului OH^- din lumenul tubular în celula tubulară. Această trecere poate să se facă *activ* (cu consum de energie) sau *pasiv* (de-a lungul unui potențial transtubular). Din punct de vedere termo-

dinamic, transportul pasiv al acestor ioni este posibil. Ecuația lui Nernst:

$$E = 61 \times \text{diferența de } pH \text{ transtubular,} \quad (39)$$

în care E este diferența de potențial între lumen și sîngele peritubular (1316), exprimă relația termodinamică dintre gradientul transtubular al pH-ului și cîmpul electric, stabilind voltajul necesar menținerii unei diferențe de potențial transtubular. Dacă, de exemplu, lichidul tubular are un pH de 6,5 iar sîngele de 7,4, gradientul de pH este de 0,9 unități (730). În acest caz $61 \times 0{,}9 = 54{,}9$ mV (diferență de potențial necesară stabilirii unui gradient de pH de 0,9 unități).

Pentru ca H_3O^+ să difuzeze *pasiv* în lumen sau OH^- să difuzeze *pasiv* din lumen, este deci necesară fie crearea unei electropozitivități intratubulare, fie scăderea gradientului de pH transtubular. Datele de micropunctură efectuate în ultima vreme (552, 1015, 1189) au arătat că diferențele de potențial evidențiabile la nivelul tubului proximal (între 0 și −2 mV) sînt prea mici pentru a explica transportul pasiv, sugerînd că aciditatea tubulară proximală este mai curînd un proces *activ*, consumator de energie.

La nivelul tubului *distal*, existența unei diferențe de potențial electric transtubular suficient de mari pentru menținerea unui gradient de pH lumen-celulă susține ideea posibilității transportului pasiv de H_3O^+ (1316). Malnic (1017) consideră că și la acest nivel mecanismul de acidifiere urinară poate fi, de asemenea, activ.

Trebuie menționat că termenul de transport *pasiv* folosit pentru a caracteriza trecerea ionilor H_3O^- (în tub) sau a ionilor OH^- (din tub) se referă strict la trecerea acestor ioni. În ultimă instanță însă, transportul acestor ioni se face de-a lungul gradientului electrochimic creat de reabsorbția *activă* de Na^+. Mecanismul schimburilor ionice de bază care funcționează în tubul renal, indiferent de sediu, este redat în fig. 36.

Cele trei mecanisme fundamentale de acidifiere urinară pe care le vom descrie în paginile următoare (reabsorbția bicarbonatului, acidifierea tampoanelor și eliminarea de amoniu) au ca element comun *secreția ionilor* H^+. Din cele două procese posibile ca generatoare de ioni H^+ (de fapt, separarea spațială a H^+ de OH^-) mai probabil este acela indicat în partea de jos a fig. 36 avînd ca etapă intermediară formarea acidului carbonic din CO_2 și H_2O. Această interpretare este susținută de accelerarea procesului de acidifiere urinară prin creșterea pCO_2 arterial și celular. Hipocapnia duce la scăderea $[HCO_3^-]$ din sînge, în timp ce hipercapnia duce la creșterea $[HCO_3^-]$. În prima situație, alcaloza respiratorie (scăderea pCO_2) va duce la creșterea eliminării urinare de bicarbonat (urina devine temporar alcalină). În a doua situație, acidoza respiratorie (creșterea pCO_2) va crește reabsorbția bicarbonatului (scade eliminarea sa urinară) scăzînd pH-ul urinii finale (124). Evident, în modificările acute ale pCO_2 primul mecanism de apărare împotriva variațiilor de pH este reprezentat de schimburile ionice dintre spa-

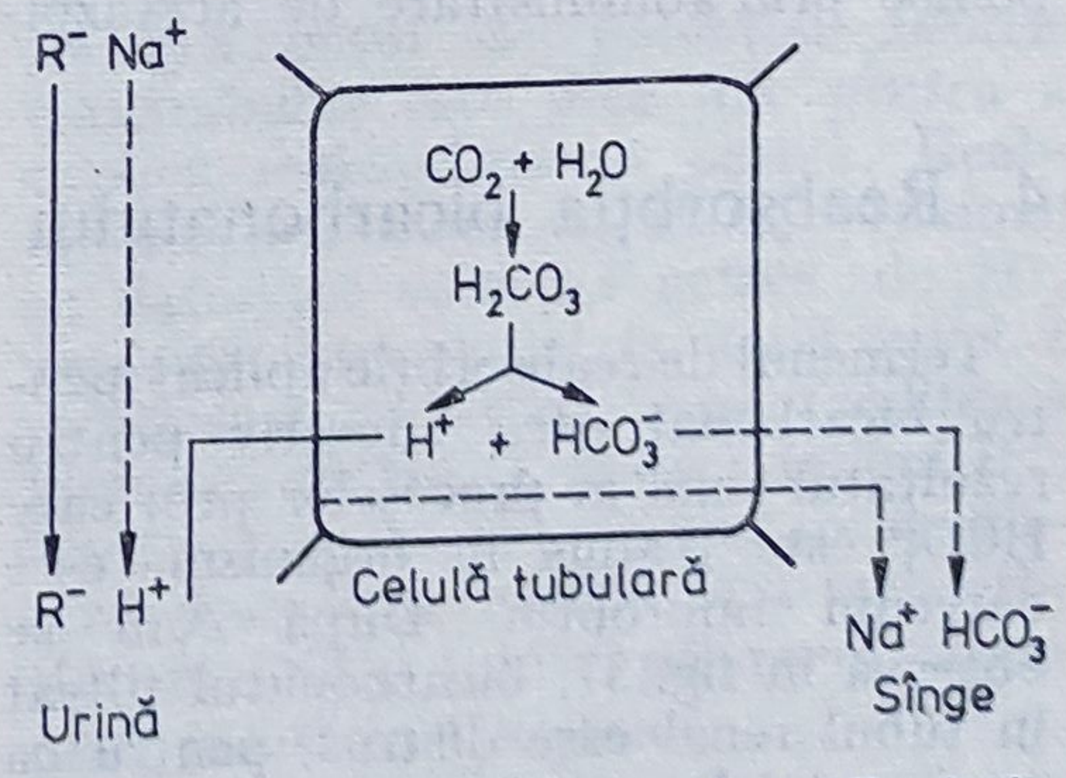


Fig. 36 — *Schema generală a schimburilor ionice implicate în secreția renală de* H^+.

ţiul i.c. şi e.c. (511). Deşi intervine după o oarecare perioadă de latenţă (124, 474), creşterea sau scăderea reabsorbţiei renale a HCO_3^- se menţine o perioadă de timp îndelungată, bineînţeles, dacă pCO_2 rămîne modificată (730). Compensarea renală pentru alcaloza respiratorie (II, 17) şi acidoza respiratorie (II, 16) va fi tratată la capitolele respective.

3. Rolul anhidrazei carbonice

Ţesutul renal posedă o activitate considerabilă a anhidrazei carbonice, enzimă localizată intracelular, care în mod normal nu este prezentă în urină. Ea însă poate acţiona proximal acolo unde marginea în perie a tubului pune celula în contact direct cu lumenul tubului. În acest fel enzima aflată în apropierea suprafeţei celulare poate acţiona asupra constituenţilor filtratului glomerular (730). Studii biochimice (1024) şi histologice (690) au arătat că anhidraza carbonică, o enzimă metaloproteică conţinînd zinc şi avînd o greutate moleculară de 3000, este dens concentrată în membrana peritubulară proximală. Există date care arată că enzima este capabilă să exercite o activitate catalitică şi în lichidul luminal adiacent celulelor (690). În plus, administrarea de anhidrază carbonică modifică clearance-ul renal al HCO_3^- printr-o acţiune nu intracelulară, ci intraluminală (730).

Inhibiţia activităţii anhidrazei carbonice prin administrare de acetazolamidă ori sulfanilamidă duce la excreţia unei urini alcaline, bogate în bicarbonat, explicînd apariţia (în unele cazuri) a unei acidoze sistemice semnificative. Anhidraza carbonică, prin facilitarea formării de H_2CO_3 din CO_2 şi H_2O, asigură prezenţa ionilor H^+ şi HCO_3^- necesari procesului de acidifiere urinară, indiferent de mecanismul implicat în creşterea luminală a concentraţiei ionilor H^+ (reabsorbţia de bicarbonat, formarea de aciditate titrabilă sau secreţia de amoniu).

Întrucît anhidraza carbonică deplasează la dreapta reacţia din ecuaţia 34 (prin înlăturarea continuă a HCO_3^- din lichidul tubular), ea va crea un gradient favorabil secreţiei ionilor H^+. De menţionat că efectul complet al enzimei apare într-un interval de timp foarte scurt. Totuşi, inhibiţia eficientă a anhidrazei carbonice scade reabsorbţia bicarbonatului numai cu 25—50% din valoarea de control (850).

4. Reabsorbţia bicarbonatului

Termenul de reabsorbţie aplicat pentru bicarbonat, deşi sugestiv pentru rezultatul final al proceselor prin care HCO_3^- este readus în organism, este oarecum impropriu. După cum se observă în fig. 37, bicarbonatul filtrat în tubul renal este distrus, pentru ca apoi celulele tubulare să formeze şi să elibereze în circulaţie un număr identic de molecule HCO_3^-. Aceste secvenţe au loc paralel cu reabsorbţia activă de Na^+ şi cu secreţia de ioni H^+. Pentru 1 mEq ion H^+ secretat, 1 mEq ion HCO_3^- este transportat în sînge.

Reabsorbţia bicarbonatului este reglată automat prin existenţa unui prag renal situat între 26 şi 28 mEq/l.

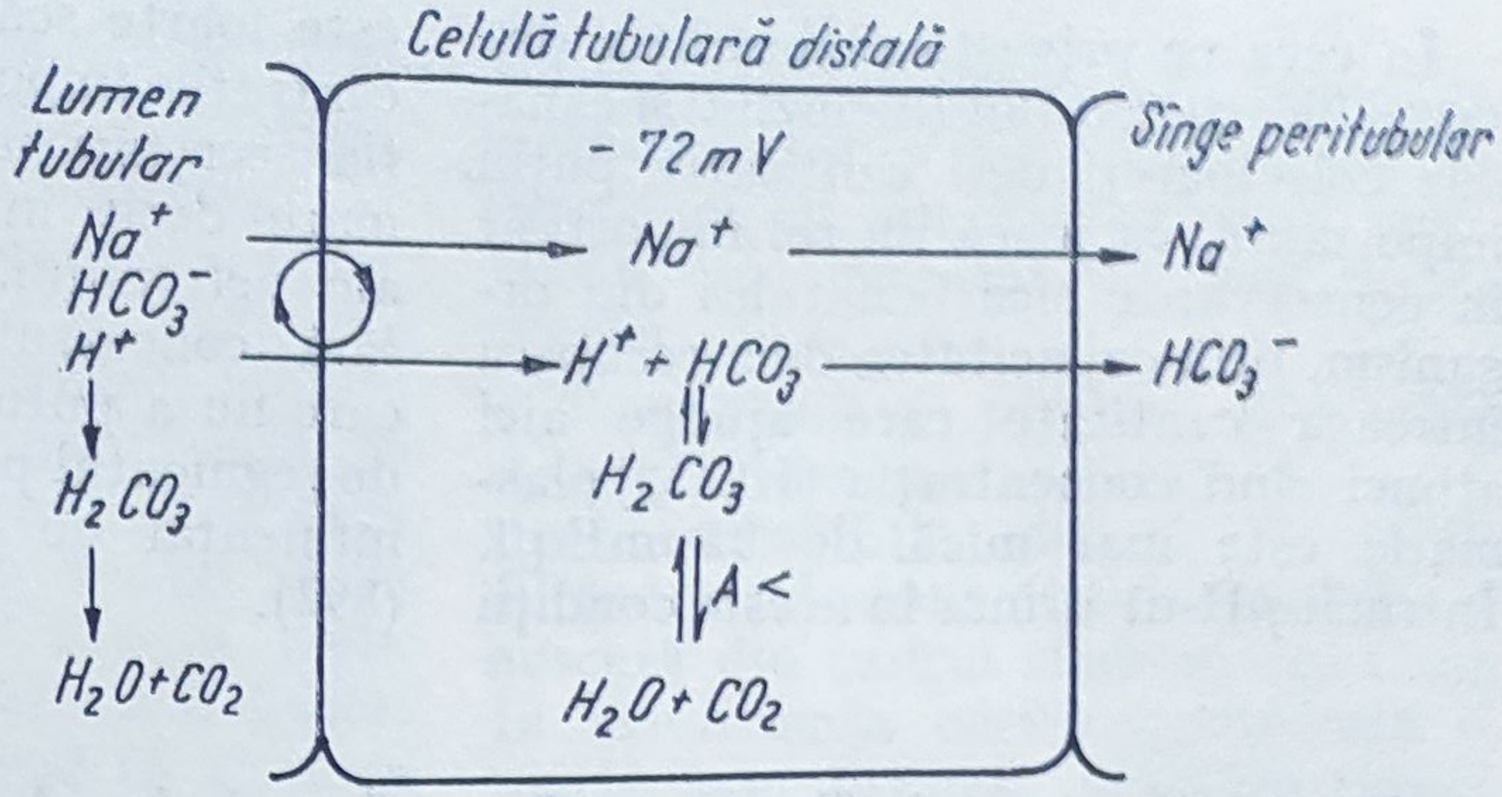


Fig. 37 — *Mecanismul reabsorbției proximale a bicarbonatului. AC = anhidraza carbonică.*

Cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este sub această valoare, întreaga cantitate filtrată va fi reabsorbită. Dimpotrivă, cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este mai mare (ca, de exemplu, în timpul unei perfuzii i.v. de bicarbonat), cantitatea filtrată în exces față de valoarea de 28 mEq/l va fi eliminată prin urină. În această situație, concentrația plasmatică a [HCO_3^-] este reglată automat la o valoare ceva mai mică decît pragul renal, adică în jur de 26 mEq/l. La această concentrație în cei 180 litri filtrați în 24 h, cantitatea de HCO_3^- care ajunge în tub este de cca 5100 mEq. La un $\not p$H normal, de 6,0, numai 0,1% din cantitatea filtrată, adică 1—2 mEq sînt eliminați în urină în 24 h. Aproape întreaga cantitate (99,9%) este reabsorbită la nivelul tubilor renali. Reabsorbția tubulară activă a bicarbonatului nu este limitată de posibilitățile maximale de transfer (ca în cazul celorlalte reabsorbții active), ci datorită concentrației fixe a cantității reabsorbite.

Cea mai mare parte (aproximativ 85%) din bicarbonat este reabsorbită proximal, restul (aproximativ 15%) fiind reabsorbită în tubul distal și canalele colectoare. Mecanismul proximal de reabsorbție a HCO_3^- funcționează paralel cu reabsorbția activă a Na^+. În schimbul ionului Na^+ care se deplasează din lumenul tubular în celulă și de aici (printr-o pompă activă) în lichidul peritubular, ionul H^+ se deplasează în sens opus (din interiorul celulei către lumen), împotriva gradientului electric. El se unește cu ionul HCO_3^- formînd H_2CO_3 care apoi disociază în CO_2 și H_2O. Bioxidul de carbon difuzează în celule unde sub influența anhidrazei carbonice se unește cu apa formînd H_2CO_3. Disocierea acestuia constituie sursa de ioni H^+ care urmează a fi secretați în lumenul tubular, în schimbul Na^+ reabsorbit activ. Ionul HCO_3^- va difuza de-a lungul unui gradient de potențial în lichidul peritubular (1262). După cum am arătat mai înainte, reabsorbția de HCO_3^- la nivelul tubului proximal, ca și cea de la nivelul tubului distal, este dată de secreția ionilor H^+, întrucît gradientul de potențial electric transtubular este prea mic pentru a explica reabsorbția sa pasivă. Reabsorbția mai mare de HCO_3^- proximal se datorește secreției active de H^+, datorită intervenției la acest nivel a anhidrazei carbonice, care facilitează formarea de H_2CO_3 și deci de ioni H^+. Creșterea reabsorbției tubulare de glucoză duce la o creștere și a reabsorbției de HCO_3^- (1557) printr-un mecanism insuficient explicat.

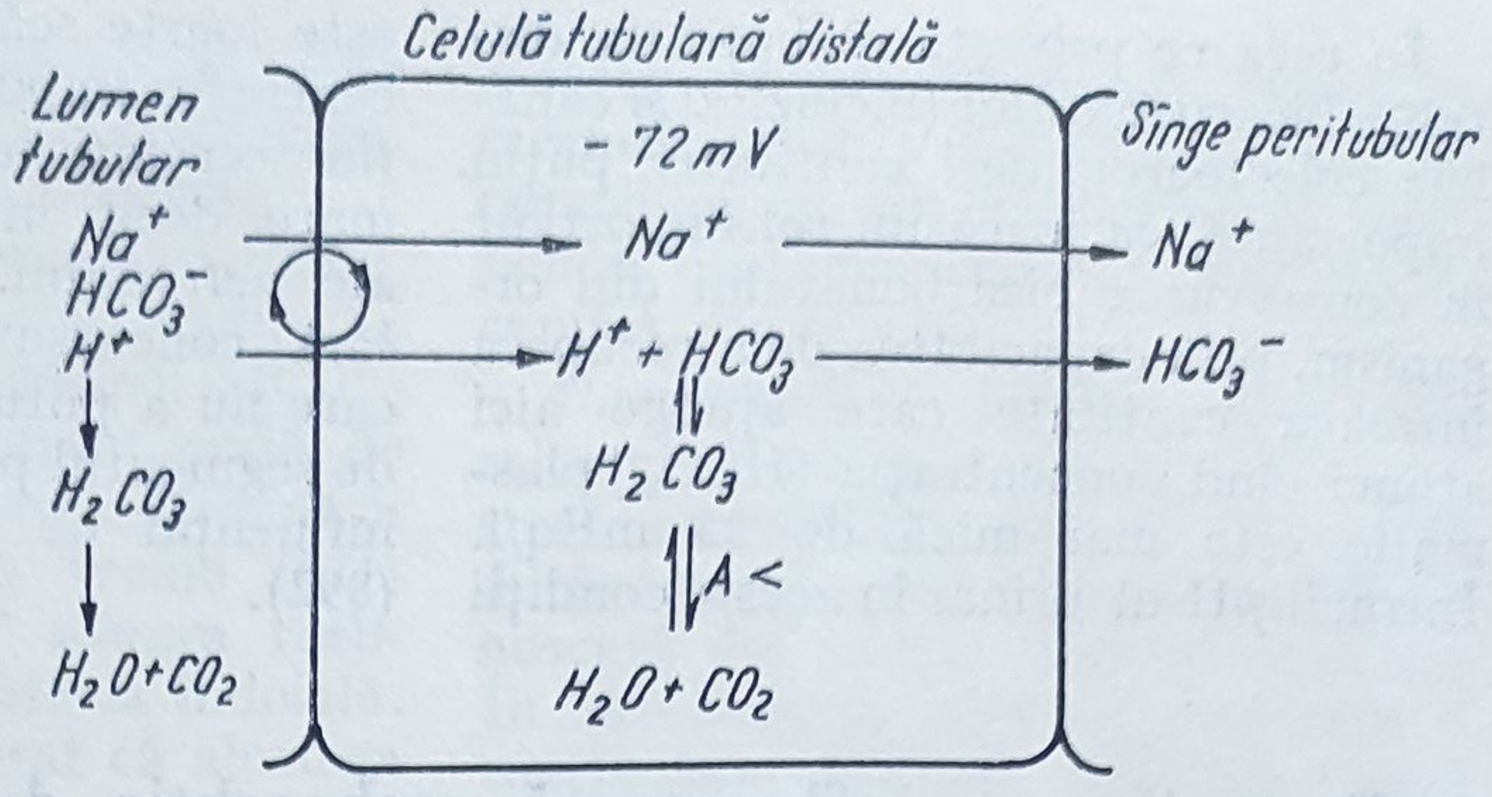


Fig. 37 — *Mecanismul reabsorbției proximale a bicarbonatului. AC = anhidraza carbonică.*

Cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este sub această valoare, întreaga cantitate filtrată va fi reabsorbită. Dimpotrivă, cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este mai mare (ca, de exemplu, în timpul unei perfuzii i.v. de bicarbonat), cantitatea filtrată în exces față de valoarea de 28 mEq/l va fi eliminată prin urină. În această situație, concentrația plasmatică a $[HCO_3^-]$ este reglată automat la o valoare ceva mai mică decît pragul renal, adică în jur de 26 mEq/l. La această concentrație în cei 180 litri filtrați în 24 h, cantitatea de HCO_3^- care ajunge în tub este de cca 5100 mEq. La un pH normal, de 6,0, numai 0,1% din cantitatea filtrată, adică 1—2 mEq sînt eliminați în urină în 24 h. Aproape întreaga cantitate (99,9%) este reabsorbită la nivelul tubilor renali. Reabsorbția tubulară activă a bicarbonatului nu este limitată de posibilitățile maximale de transfer (ca în cazul celorlalte reabsorbții active), ci datorită concentrației fixe a cantității reabsorbite.

Cea mai mare parte (aproximativ 85%) din bicarbonat este reabsorbită proximal, restul (aproximativ 15%) fiind reabsorbită în tubul distal și canalele colectoare. Mecanismul proximal de reabsorbție a HCO_3^- funcționează paralel cu reabsorbția activă a Na^+. În schimbul ionului Na^+ care se deplasează din lumenul tubular în celulă și de aici (printr-o pompă activă) în lichidul peritubular, ionul H^+ se deplasează în sens opus (din interiorul celulei către lumen), împotriva gradientului electric. El se unește cu ionul HCO_3^- formînd H_2CO_3 care apoi disociază în CO_2 și H_2O. Bioxidul de carbon difuzează în celule unde sub influența anhidrazei carbonice se unește cu apa formînd H_2CO_3. Disocierea acestuia constituie sursa de ioni H^+ care urmează a fi secretați în lumenul tubular, în schimbul Na^+ reabsorbit activ. Ionul HCO_3^- va difuza de-a lungul unui gradient de potențial în lichidul peritubular (1262). După cum am arătat mai înainte, reabsorbția de HCO_3^- la nivelul tubului proximal, ca și cea de la nivelul tubului distal, este dată de secreția ionilor H^+, întrucît gradientul de potențial electric transtubular este prea mic pentru a explica reabsorbția sa pasivă. Reabsorbția mai mare de HCO_3^- proximal se datorește secreției active de H^+, datorită intervenției la acest nivel a anhidrazei carbonice, care facilitează formarea de H_2CO_3 și deci de ioni H^+. Creșterea reabsorbției tubulare de glucoză duce la o creștere și a reabsorbției de HCO_3^- (1557) printr-un mecanism insuficient explicat.

În ceea ce privește reabsorbția distală a bicarbonatului (incluzînd și canalele colectoare), deși cantitativ puțin importantă, ea joacă un rol important în conservarea bicarbonatului din organism, prin capacitatea de a recupera întreaga cantitate care ajunge aici atunci cînd concentrația [HCO_3^-] plasmatic este mai mică de 25 mEq/l. Întrucît pH-ul urinar în aceste condiții este foarte scăzut, gradientul de concentrație împotriva căruia trebuie să fie secretați ionii H^+ este mult mai mare decît în segmentele superioare ale nefronului. El pare a fi realizat fără concursul anhidrazei carbonice, care nu a putut fi evidențiată dincolo de segmentul proximal, fiind în schimb influențat de prezența aldosteronului (892).

5. Factorii care influențează reabsorbția de bicarbonat

Pragul renal de reabsorbție a bicarbonatului este influențat de numeroși factori, dintre care cei mai importanți sînt: $p CO_2$ arterial, volumul extracelular, variația Cl^- plasmatic, variația stocurilor de K^+ și secreția de mineralocorticosteroizi (fig. 38).

$p CO_2$ este factorul cel mai important care reglează concentrația [HCO_3^-] plasmatic în alcalozele și acidozele respiratorii. Pitts (1258, 1262) a demonstrat, pe cîini, că o creștere a $p CO_2$ (prin respirație în amestec gazos cu CO_2 6%) crește reabsorbția HCO_3^- de la 25 mEq/l la 35 mEq/l. Factorul responsabil de creșterea reabsorbției HCO_3^- nu este scăderea pH-ului arterial (modificare ce apare paralel), ci creșterea $p CO_2$. Datorită marii difuzibilități a CO_2, creșterea presiunii sale în sînge va produce o creștere similară și în celulele tubulare, și implicit o concentrație i.c. crescută de H^+. Disponibilitatea de ioni H^+ pentru schimburile ionice va crește reabsorbția de HCO_3^-. Influența $p CO_2$ asupra reabsorbției și deci a concentrației plasmatice de [HCO_3^-] constituie elementul responsabil de compensarea alcalozei și acidozei respiratorii.

Influența *volumului extracelular* asupra reabsorbției HCO_3^- a fost demonstrată recent (620, 891, 892, 1304, 1507). Expansiunea volumului e.c. inhibă reabsorbția de Na^+ și, în mod secundar, scade reabsorbția în exces a Na^+ și HCO_3^-.

Deficiența de Cl^- stimulează reabsorbția de HCO_3^- (89, 820, 821, 1438), iar excesul acestui anion o inhibă (1422). Cînd deficitul de clor este acoperit, sau cînd excesul său eliminat, valorile [HCO_3^-] plasmatic revin la normal. Întrucît depleția de Cl^- se însoțește aproape invariabil de depleția de Na^+ și se asociază cu contracția volu-

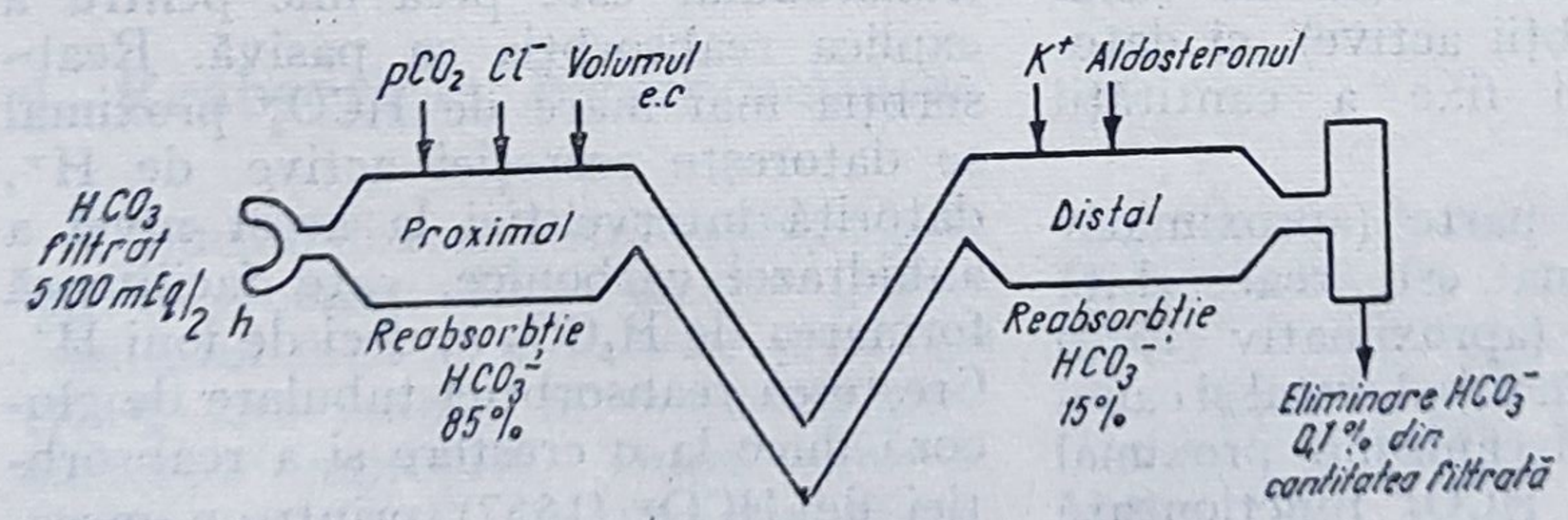


Fig. 38 — *Factorii ce influențează reabsorbția tubulară de bicarbonat.*

mului e.c. (care stimulează reabsorbția HCO_3^-), participarea sa ca factor independent este încă incertă (1316).

Rolul potasiului în secreția de HCO_3^- a fost sesizat de multă vreme ca urmare a constatării scăderii $[HCO_3^-]$ plasmatic prin administrare orală de KCl, ca urmare a creșterii eliminării sale renale. În ultima vreme (821) influența directă a K^+ asupra reabsorbției HCO_3^- a fost pusă la îndoială. În adevăr, s-a demonstrat că alcaloza hipokalemică poate fi corectată numai prin administrare de NaCl (821), chiar dacă deficiența de K^+ nu a fost corectată. Totuși, Kurtzman (891) a arătat că K^+ influențează reabsorbția de HCO_3^- independent de modificările volumului e.c. Cînd sînt modificate paralel atît volumul e.c. cît și K^+, efectul acestuia din urmă va fi nesesizabil. Administrarea de NaCl, prin expansiunea volumului e.c., va scădea reabsorbția de HCO_3^-, anulînd efectul de creștere indus de hipopotasemie. Rolul potasiului în apariția alcalozei metabolice este discutat pe larg în alt capitol (II a, 18).

Aldosteronul și, probabil, alți mineralocorticosteroizi secretați în exces cresc reabsorbția distală de HCO_3^- ducînd la alcaloza metabolică binecunoscută din cadrul sindromului Conn. În insuficiența corticosuprarenală situația este inversă: scăderea capacității tubului distal de a secreta H^+ și în consecință de a regenera HCO_3^-. Administrarea unor doze mari de DOCA, pentru perioade lungi de timp, crește reabsorbția de HCO_3^-. Efectul este mai evident în condițiile unui aport de K^+ scăzut. Se pare că reabsorbția scăzută de HCO_3^- indusă de mineralocorticosteroizi este mediată de deplеția potasică (589).

6. Eliminarea de H^+ cu tampoanele urinare (730, 1262, 1303, 1742)

Cea mai acidă urină produsă în condiții obișnuite ajunge pînă la pH-ul de 4,4. În această situație gradientul de concentrație al ionilor H^+ dintre sînge (pH 7,4) și urină (pH 4,4) este de 1 : 1000. Aceasta înseamnă că ionii H^+ aflați într-un litru de urină se găsesc într-o concentrație de 1000 de ori mai mare decît în sînge. Capacitatea rinichiului de a realiza acest important gradient de concentrație este dependentă de prezența substanțelor tampon urinare. În absența acestora, la un pH urinar de 4,4, pot fi eliminați prin urină mai puțin de 1 mEq din cei 50—100 mEq ioni H^+ produși zilnic. Rezultă deci că aproape întreaga cantitate de ioni H^+ este eliminată sub formă tamponată, adică evitînd scăderea marcată a pH-ului urinar. Pentru acest motiv, limita inferioară a pH-ului urinar, prin ea însăși, nu dă relații complete asupra secreției urinare acide. Această secreție acidă poate fi crescută chiar după ce pH-ul a scăzut la limita inferioară, ca urmare a intervenției tampoanelor urinare (1262). Secreția de protoni poate continua și după scăderea pH-ului urinar la maximum, dacă aceștia pot fi preluați de tampoanele urinare reprezentate de fosfați (apreciați ca aciditate titrabilă) și amoniu.

Rolul tampoanelor urinare nevolatile este redat cu aproximație prin reprezentarea schematică a cantității lor prezente în urină la diferite valori ale pH-ului urinar. La un flux mare (10 ml/min), valorile extreme ale pH-ului urinii sînt de 5,1 și 7,3, așa cum este indicat pe abscisa din fig. 39. În partea de sus a figurii este indicată con-

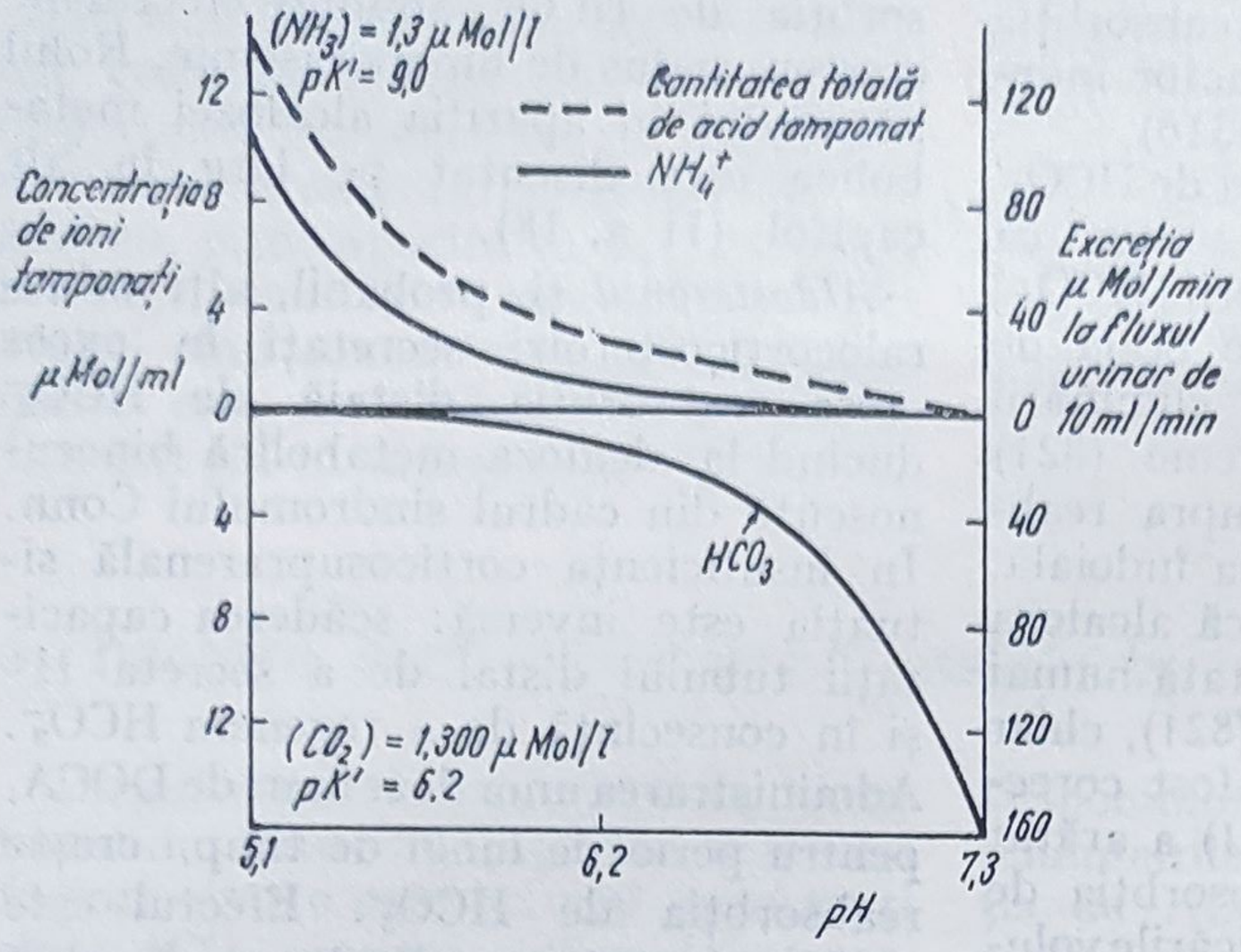


Fig. 39 — *Eliminarea urinară teoretică a* HCO_3^- *și* NH_4^+ *la diferite valori de pH urinar, după Hills, 1973 (729).*

centrația acidității totale (incluzînd atît aciditatea titrabilă, cît și cea legată de NH_4^+). În partea de jos a ei este redată concentrația urinară a HCO_3^- a cărei valoare poate fi citită pe ordonata stîngă. Pe ordonata dreaptă este calculat ritmul eliminării tampoanelor respective la o diureză presupusă de 10 ml/min. După cum se observă, la un $\not p$H urinar sub 6,0, concentrația bicarbonatului eliminat este neglijabilă. Concentrația sa crește rapid, fiind maximă la $\not p$H-ul cel mai alcalin, exprimînd lupta eficientă a rinichiului împotriva alcalozei. Dimpotrivă, ionul amoniu și aciditatea titrabilă prezintă concentrații din ce în ce mai mari la $\not p$H-urile din ce în ce mai mici, exprimînd lupta eficientă a rinichiului împotriva acidozei. Dacă încărcarea acidobazică este zero, echivalentul tampoanelor urinare este prezent la un $\not p$H de aproximativ 6,2. În acest moment, toate tampoanele, cele care luptă împotriva acidozei (aciditate titrabilă și NH_4^+) și cele ce luptă împotriva alcalozei (HCO_3^-), sînt eliminate la concentrații mici.

Fluctuațiile mari observate în concentrația HCO_3^- și NH_4^+ și aciditatea titrabilă, cînd $\not p$H-ul variază în cele două sensuri (alcalin și respectiv acid), depind de gradul de conversiune în urină a CO_2 și NH_3 la sărurile lor congenere. Concentrația tampoanelor în urină exprimă acceptarea de protoni din lichidul e.c. (aciditate titrabilă și NH_4^+) sau donarea de protoni lichidului extracelular (HCO_3^-).

Trebuie remarcat că posibilitatea eliminării urinare a ionilor H^+ ține în parte și de capacitatea rinichiului de a scădea $\not p$H-ul sub valoarea $\not p$K a tampoanelor urinare obișnuite (fig. 40). Cel mai important tampon este reprezentat de fosfați, întrucît ei pot accepta ioni H^+ atunci cînd $\not p$H-ul scade sub 6,5. Creatinina poate acționa ca tampon sub $\not p$H-ul de 5, iar acidul β-hidroxibutiric, sub $\not p$H-ul 4,8.

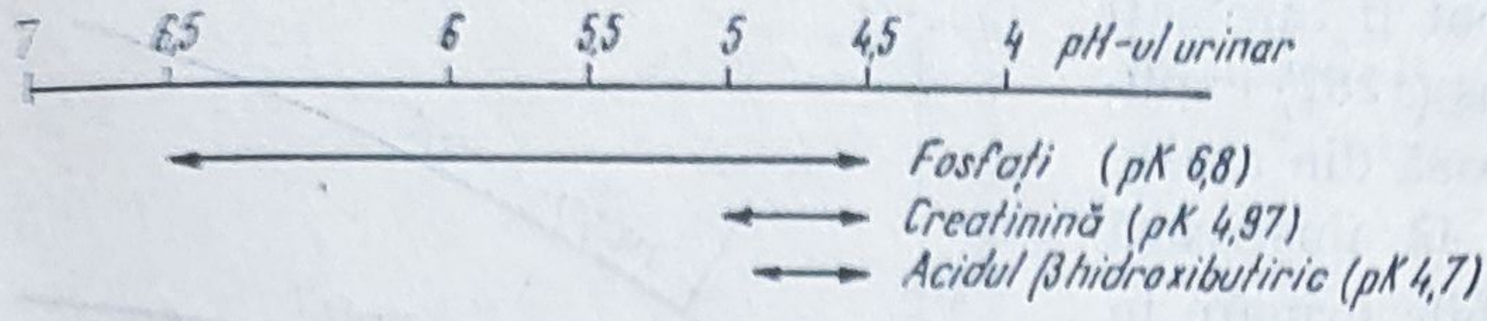


Fig. 40 — *Valorile pH-ului urinar la care pot accepta ioni H^+ diferitele sisteme tampon.*

7. Eliminarea de ioni H^+ ca aciditate titrabilă (602, 806)

Formarea acidității titrabile este legată indisolubil de secreția distală a ionilor H^+. În tubul proximal, secreția de H^+ era utilizată pentru a reabsorbi HCO_3^- filtrat. În tubul distal (într-o oarecare măsură și proximal) o parte din ionii H^+ sînt utilizați pentru a transforma NH_3 în NH_4^+ (secreția de amoniu), iar alta (eliminată sub formă de aciditate titrabilă), pentru a transforma fosfatul bibazic (HNa_2PO_4) în fosfat monobazic (H_2NaPO_4). Fosfații urinari explică cea mai mare parte a acidității titrabile.

În schimburile ionice distale (fig. 41) un H^+ este eliminat în schimbul unui ion Na^+ (folosit pentru regenerarea bicarbonatului). Dacă în sînge și în filtratul glomerular raportul $\frac{HNa_2PO_4}{H_2NaPO_4}$ este de $\frac{5}{1}$, în urina cu un pH de 4,4 raportul ajunge la $\frac{1}{400}$, astfel încît în acidozele mari întreaga cantitate de fosfați este practic eliminată sub formă monobazică (acidă).

În mod obișnuit, cantitatea de ioni H^+ eliminată sub formă de aciditate titrabilă este de 15—40 mEq/24 h. În acidozele mari ea crește pînă la 100—250 mEq/24 h. Trebuie remarcat că eliminarea acidității titrabile este limitată în mare parte de cantitatea fosfaților din dietă. Totuși, în acido-

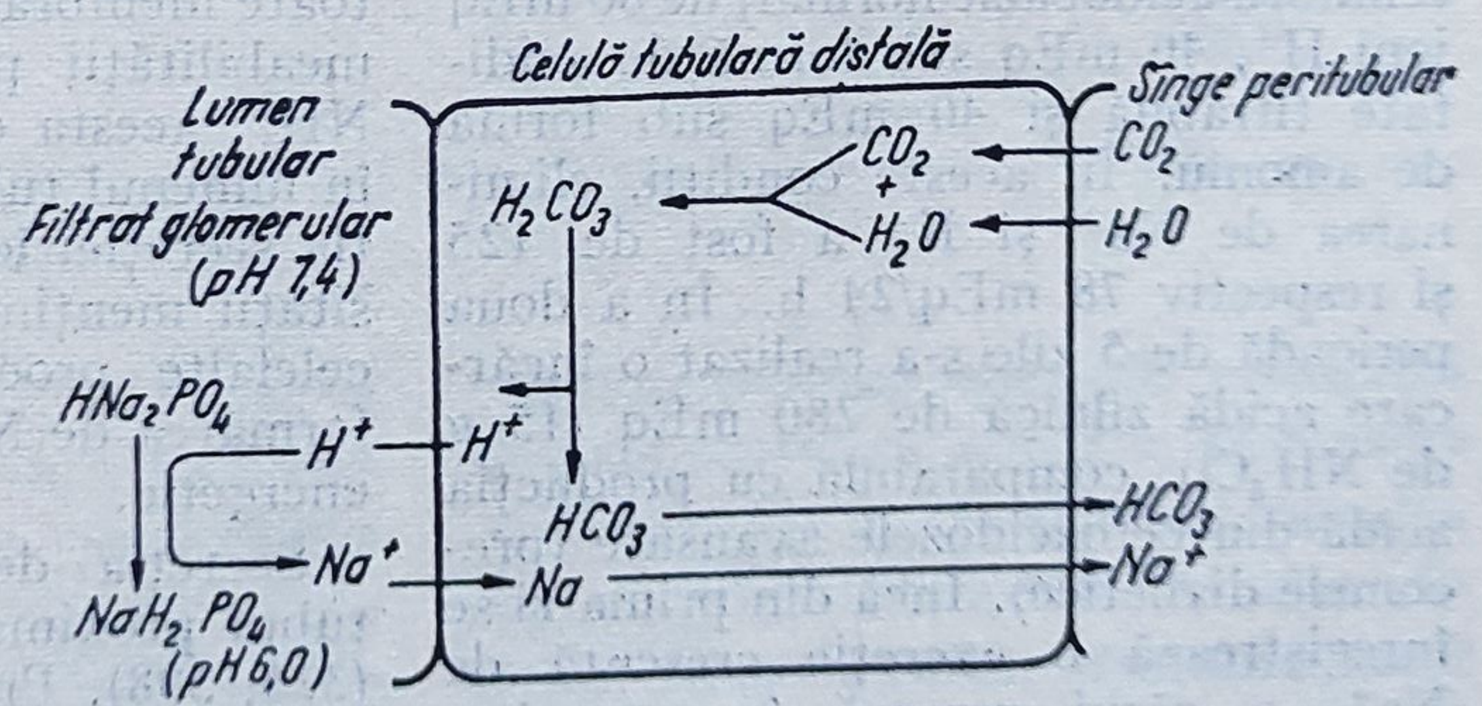


Fig. 41 — *Formarea de aciditate titrabilă în tubul distal. Transformarea fosfatului bibazic în fosfat monobazic, formă sub care este eliminat, implică reabsorbția unei molecule de Na folosită pentru regenerarea bicarbonatului, în schimbul eliminării unui ion H^+.*

zele prelungite fosfații pot fi furnizați în cantități sporite din os (1262) explicînd demineralizarea osoasă din aceste situații (1262). Figura 42 ilustrează creșterea acidității titrabile urinare în cursul unei acidoze, comparativ cu un individ normal. Dimpotrivă, în cursul unei alcaloze aciditatea titrabilă urinară ca și eliminările de NH_4^+ scad în mod apreciabil.

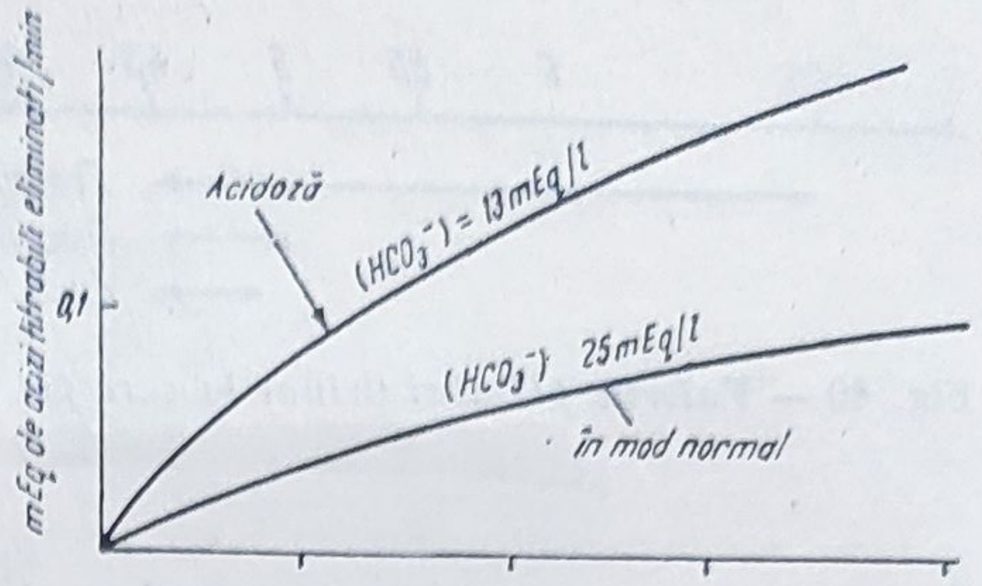


Fig. 42 — *Valorile aproximative ale eliminărilor ionilor H^+ sub formă de aciditate titrabilă, la un individ normal și în condiții de acidoză.*

8. Eliminarea de ioni H^+ sub formă de NH_4^+ (399, 710, 875, 877, 1262, 1265, 1266, 1341, 1502, 1699)

Al treilea mecanism deosebit de important pentru eliminarea ionilor H^+ și conservarea cationilor este producția de amoniu de către celulele tubulare renale în special în segmentul distal. La individul normal NH_4^+ renal produs în 24 h este de 40—50 mEq, reprezentînd mai mult de jumătate din ionii H^+ eliminați pe cale renală.

Experiențele lui Pitts și col. (1262, 1263, 1264) au adus multe lămuriri privind mecanismul secreției tubulare de amoniu în raport cu echilibrul acidobazic. Autorii au pornit de la o eliminare medie bazală (4—5 zile de echilibru acidobazic normal) de 80 mEq ioni H^+, 40 mEq sub formă de aciditate titrabilă și 40 mEq sub formă de amoniu. În aceste condiții, eliminarea de Na^+ și K^+ a fost de 125 și respectiv 78 mEq/24 h. În a doua perioadă de 5 zile s-a realizat o încărcare acidă zilnică de 280 mEq (15 g de NH_4Cl), comparabilă cu producția acidă din cetoacidozele avansate (precomele diabetice). Încă din prima zi se înregistrează o excreție crescută de Na^+, a cărui rezervă în organism scade. În următoarele 4 zile, cantitatea de Na^+ sacrificată pentru eliminarea valențelor acide scade, fiind eliminate în acest scop cantități crescute de K^+. Treptat, eliminarea cationilor (Na^+ și K^+) diminuează, crescînd în schimb cantitățile de NH_4^+.

Descrierea schematică a secreției de amoniu în celulele tubulare este redată în fig. 43. Ea are la bază utilizarea amoniacului (NH_3) produs din dezaminarea aminoacizilor, ca acceptor al ionilor H^+ rezultați din disocierea acidului carbonic. Fiecare mEq de NH_4^+ format și eliminat prin urină înseamnă eliminarea a 1 mEq ioni H^+. Datorită difuzibilității mari a NH_3 prin toate membranele biologice și a impermeabilității peretelui tubular pentru NH_4^+, acesta din urmă se va acumula în lumenul tubular (fig. 44). Cu excepția secreției ionilor H^+ și deci a necesității menținerii gradientului de pH, celelalte procese (difuziunea NH_3 și formarea de NH_4^+) se fac fără consum energetic.

Secreția de NH_4^+ are loc atît în tubul proximal, cît și în tubul distal (325, 598). Producția proximală poate depăși 50% din cantitatea eliminată (730), creșterea adaptativă din timpul acidozei fiind evidențiată la nivelul

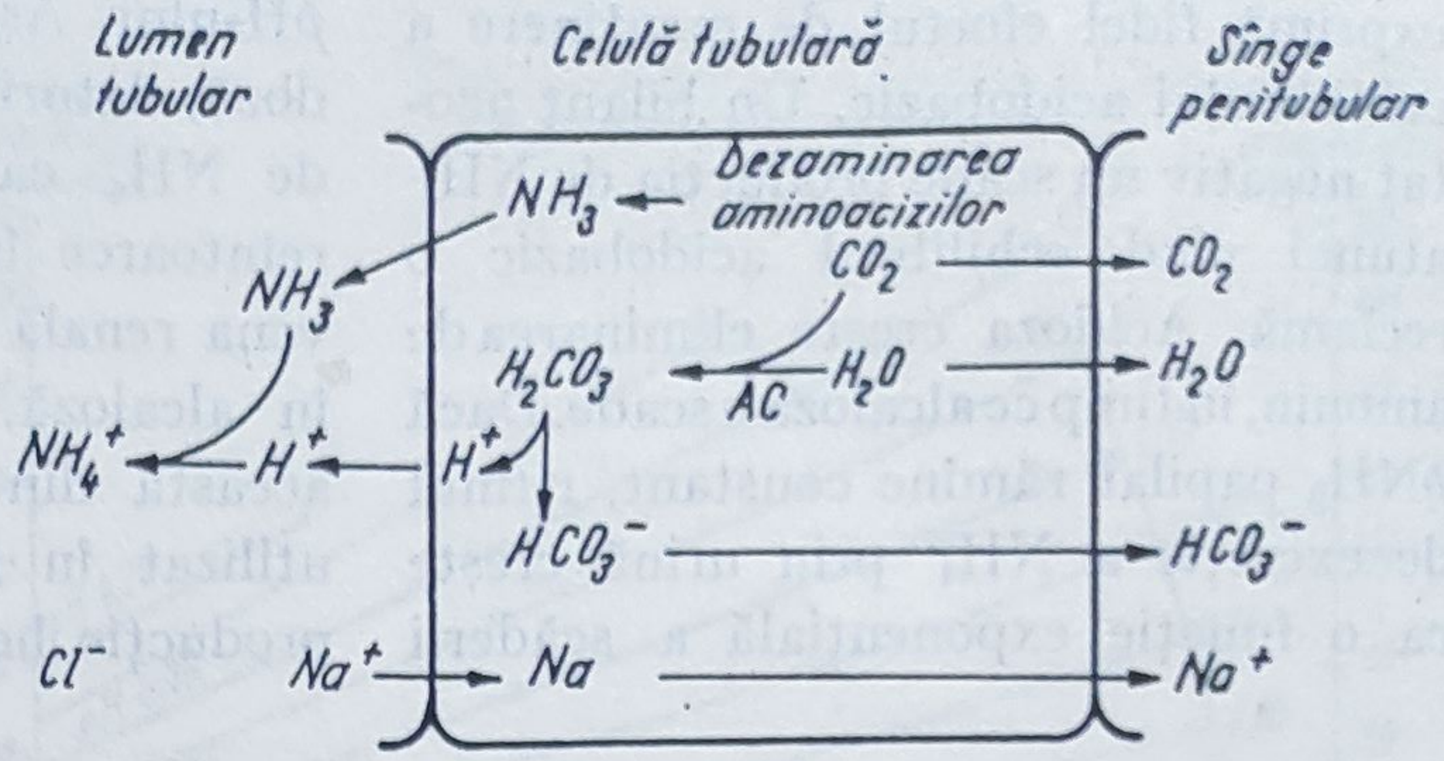


Fig. 43 — *Eliminarea ionilor H^+ sub formă de NH_4^+. AC = anhidraza carbonică.*

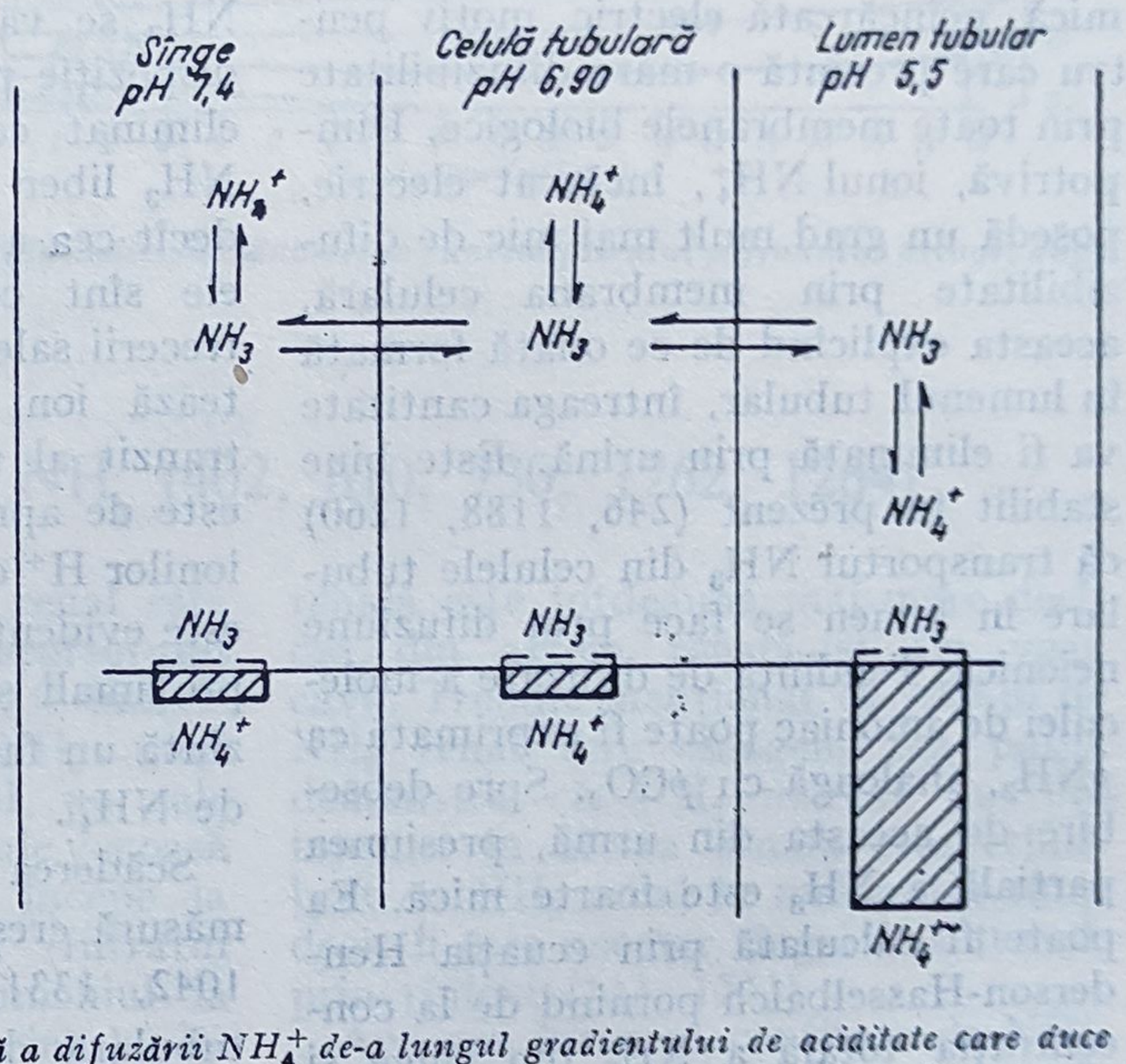


Fig. 44 — *Reprezentarea schematică a difuzării NH_4^+ de-a lungul gradientului de aciditate care duce la acumularea de NH_4^+ în lumenul tubular.*

cortexului (730, 732, 744, 1694). Se știe că reabsorbția aminoacizilor (principala sursă de NH_3) are loc proximal (1398), iar enzimele implicate în sinteza NH_4^+ se găsesc distribuite relativ uniform în toate segmentele nefronului.

Într-o acidoză marcată, cantitatea de NH_4^+ eliminată urinar în 24 h poate să crească de 4—5 ori peste valoarea normală. Spre deosebire de alte eliminări de azot (uree, creatinină, acid uric) care rezultă din metabolismul proteinelor, eliminarea urinară de NH_4^+

exprimă fidel efortul de menținere a echilibrului acidobazic. Un bilanț azotat negativ nu scade producția de NH_4^+ atunci cînd echilibrul acidobazic o reclamă. Acidoza crește eliminarea de amoniu, în timp ce alcaloza o scade. Dacă pNH_3 papilar rămîne constant, ritmul de excreție a NH_4^+ prin urină crește ca o funcție exponențială a scăderii pH-ului. Așa se explică de ce în acidoză, datorită utilizării sale în secreția de NH_4^+ cantitatea de NH_3 care se reîntoarce în circulația generală prin vena renală este mult mai mică decît în alcaloză. Pentru acest motiv, în această din urmă situație NH_3 este utilizat în sinteza de uree, a cărei producție hepatică crește.

9. Rolul NH_3 în producția de amoniu (730, 1262, 1698, 1699)

Amoniacul (NH_3) este o moleculă mică, neîncărcată electric, motiv pentru care prezintă o mare difuzibilitate prin toate membranele biologice. Dimpotrivă, ionul NH_4^+, încărcat electric, posedă un grad mult mai mic de difuzibilitate prin membrana celulară, aceasta explicînd de ce odată formată în lumenul tubular, întreaga cantitate va fi eliminată prin urină. Este bine stabilit în prezent (246, 1188, 1260) că transportul NH_3 din celulele tubulare în lumen se face prin difuziune neionică. Tendința de difuzare a moleculei de amoniac poate fi exprimată ca pNH_3, analoagă cu pCO_2. Spre deosebire de aceasta din urmă, presiunea parțială a NH_3 este foarte mică. Ea poate fi calculată prin ecuația Henderson-Hasselbalch pornind de la concentrația totală a NH_3 din sînge și de pH-ul acestuia. Valoarea calculată variază între 30 și 60×10^{-6} mmHg, adică de cca 1 000 000 ori mai mică decît pCO_2, adică de 0,00004 mmHg.

Este un fapt bine stabilit că difuziunea NH_3 are loc în sensul gradientului de aciditate, de la un pH mai mare la un pH mai mic. Acest lucru va determina trecerea NH_3 din celulele tubulare în lumenul tubular. Aici NH_3 se va uni cu ionul H^+ pus la dispoziție prin disocierea H_2CO_3, fiind eliminat ca NH_4^+. Deși concentrația NH_3 liber este de 100 ori mai mică decît cea a NH_4^+ din celulele tubulare, ele sînt continuu refăcute datorită trecerii sale în tubul urinar unde captează ioni H^+. Întrucît timpul de tranzit al urinii prin tubul proximal este de aproximativ 10 s, iar legarea ionilor H^+ de NH_3 practic instantanee, este evident că permeabilitatea tubilor proximali și distali la NH_3 nu reprezintă un factor de limitare a formării de NH_4^+.

Scăderea pH-ului urinar și într-o măsură creșterea fluxului urinar (730, 1042, 1331, 1599) măresc producția tubulară de NH_4^+ (fig. 45). Pe baza datelor din literatură și a celor personale, Hills (730) a elaborat o nomogramă care indică excreția urinară de NH_4^+ care poate fi anticipată în raport cu pH-ul și fluxul urinar. Studiile de micropunctură au arătat că NH_4^+ este secretat în lichidul luminal în paralelism topografic strict cu acidifierea urinară (1120, 1670).

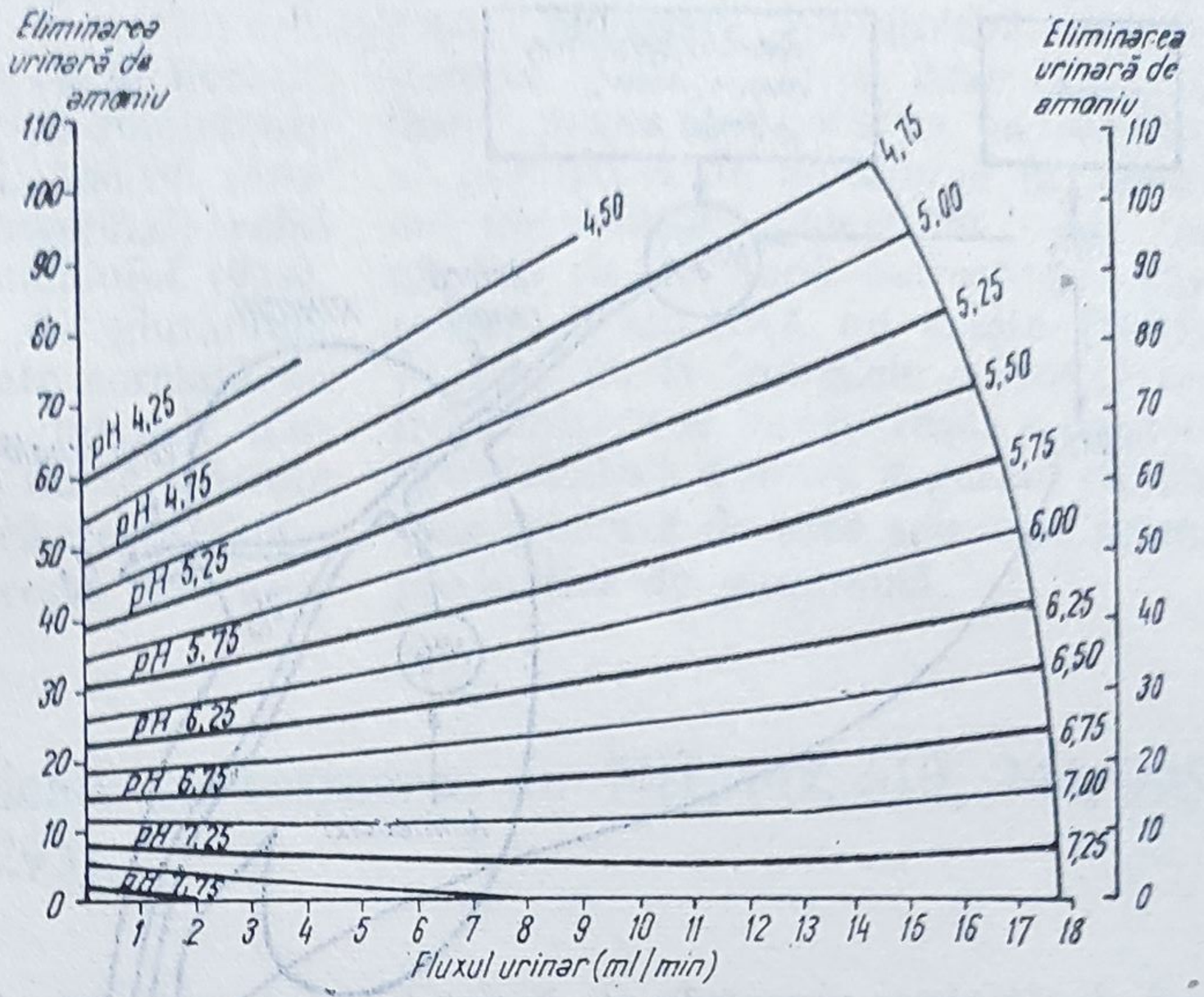


Fig. 45 — *Excreția urinară de* NH_4^+ *la individul sănătos, ca funcție pH-ului și fluxului urinar, după Hills, 1973 (729).*

10. Sursele renale de NH_3 (402, 610, 730, 1262, 1264)

Formarea NH_4^+ în tubul renal este dependentă de prezența precursorului său, NH_3. Prin rinichi pot fi individualizate două fluxuri de NH_3: unul care ajunge la acest nivel pe cale arterială și îl părăsește pe cale venoasă (flux sanguin); altul care începe la nivelul capsulei Bowmann (filtratul glomerular) și părăsește rinichiul la nivelul papilelor (fluxul urinar). Pe lîngă NH_3 provenit din metabolismul țesuturilor care ajunge la rinichi pe calea arterei renale (fig. 46), alți aproximativ 30 μMol NH_3 sînt produși în fiecare minut în țesutul renal. Se apreciază că 2/3 din NH_3 din rinichi este eliminat pe cale urinară (flux urinar) sub formă de NH_4^+, restul de 1/3 fiind adăugat sîngelui care părăsește rinichiul pe cale venoasă. Chiar dacă nu se ia în considerație NH^+ urinar, cantitatea de NH_3 din vena renală este totdeauna mai mare decît cea din artera renală și din vena cavă. Trebuie menționat că *pool*-ul de NH_3 renal este omogen. S-a putut demonstra că NH_3 marcat cu ^{15}N injectat în artera renală este echilibrat cu NH_3 renal în mai puțin timp decît îi este necesar sîngelui să treacă prin rinichi (112, 1553).

Aproape întreaga cantitate de NH_4^+ secretat de rinichi pare a-și avea originea în cei doi atomi de azot ai glutaminei (1553). O parte mai mică derivă din NH^+ existent în sîngele arterial, precum și din dezaminarea altor precursori, în special a alaninei (112). La om, Owen și Robinson (1194) au ajuns la concluzia că principalul precursor al NH_3 folosit în rinichi pentru sinteza de NH^+ este glutamina, atît în echilibru acidobazic, cît și în condiții de acidoză. Studiile compara-

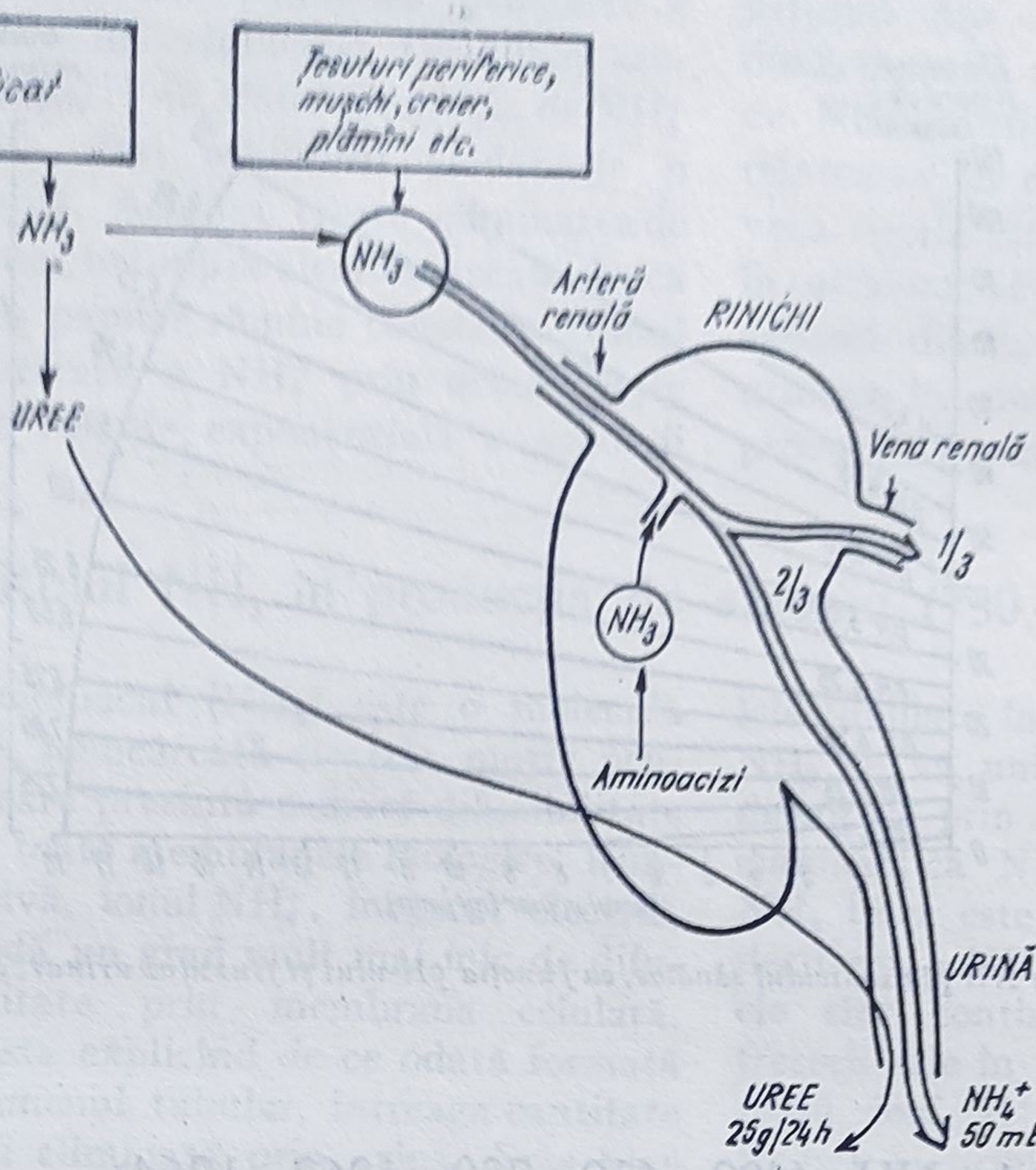


Fig. 46 — *Sursele de NH_3 utilizat pentru eliminarea renală a ionilor H^+ sub formă de NH_4^+.*

tive privind diferența arteriovenoasă a aminoacizilor la nivelul rinichiului (1254, 1465) au arătat că unii aminoacizi sînt extrași din sînge (în special, glutamina și glicocolul), în timp ce alții sînt produși în rinichi (în special, alanina și serina). Cantitatea totală de azot amidic extras din plasmă (în mare parte glutamină și glicocol) reprezintă 86,0 μMol/min. Cantitatea totală de azot aminic produs în rinichi și adăugat sîngelui venos, în cea mai mare parte sub formă de alanină și serină, este de 31,1 μMol/min. Extracția netă de N este deci de 54,9 μMol/min. Întrucît NH_4^+ total produs în rinichi reprezintă aproximativ 57,5 μMol/min, reiese că 90% din NH_3 format în rinichi derivă din glutamină (112, 1260, 1261, 1262, 1264, 1293, 1294).

Ficatul pare a fi principala sursă de glutamină (9, 279, 979, 1188, 1189), deși afirmația nu este bazată pe date indubitabile (730). Țesuturile periferice eliberează, de asemenea, în sînge unele cantități de glutamină (840, 841, 1030, 1394), concentrația acestui aminoacid în efluentul lor venos fiind mai mare decît în afluentul arterial. Sinteza glutaminei în creier (730, 1394) protejează organul de intoxicația amoniacală. S-a presupus chiar că alterarea funcției cerebrale în intoxicația amoniacală se datorește devierii intermediarilor ciclului Krebs către sinteza de glutamină, privînd creierul de energia necesară (1424). Se poate considera că utilizarea renală a NH_3 pentru sinteza de NH_4^+ (eliminarea de ioni H^+) are în același timp și semnificația

protejării organismului împotriva intoxicației amoniacale.

Din cele arătate reiese că în homeostazia glutaminei participă numeroase organe (ficatul, creierul, țesutul muscular, tractul gastrointestinal) rolul primordial revenind rinichiului (979). Producția extrarenală de glutamină (în special hepatică) pare corelată cu extracția renală a NH_3, întrucît concentrația sa plasmatică nu se mărește cînd producția sa hepatică crește (1260). Întrucît amoniacul crește în vena renală în acidoză (8) iar NH_3 stimulează eliberarea glutaminei atît în mușchi (840) cît și în ficat (9), NH_3 însuși poate funcționa ca un reglator al producției de glutamină în raport cu necesitățile rinichiului. Așa se explică de ce după nefrectomie glutamina plasmatică nu crește (1695). În schimb, la animalele acidotice nefrectomizate se înregistrează o creștere semnificativă a ureei, sugerînd că sinteza crescută de uree apare pe seama producției de glutamină.

11. Enzimele implicate în formarea de NH_3 (42, 610, 744, 995, 1262, 1266, 1295)

Cu toate dificultățile tehnice pe care le presupune studiul acțiunii enzimelor renale *in vivo*, participarea lor în metabolismul aminoacizilor și al producției de NH_3 este în prezent în mare parte cunoscută (fig. 47).

Glutaminaza I (L-glutamino-amidohidrolaza) este o enzimă intramitocondrială localizată pe fața internă a membranei (7), găsindu-se în concentrație mai mare pe marginea antiluminală a celulelor tubulare (1696). Enzima catalizează dezaminarea glutaminei producînd acid glutamic și NH_3, prin desfacerea hidrolitică a azotului amidic al glutaminei. În prezent au fost identificate două izoenzime, una mai importantă, fosfat-dependentă (localizată intramitocondrial), alta fosfat-independentă, localizată mai ales în microzomi (7, 610). La șobolani activitatea glutaminazei I, fosfat-dependente, pare a fi stimulată în timpul acidozei prin intermediul activării unei enzime cheie în gluconeogeneză, care este fosfoenolpiruvat-carboxikinaza (1446). Aceasta duce la creșterea fluxului gluconeogenetic pornind de la α-cetoglutarat (616). Ca urmare, concentrația tisulară de glutamat scade (711), fapt care duce la dezinhibiția glutaminazei I fosfat-dependente (40, 41, 232, 378, 789, 1294).

Glutaminsintetaza este enzima care prin consumul energetic furnizat de ATP și în prezența ionului Mg^{++} catalizează reacția inversă, de sinteză a glutaminei. Acidoza inhibă acțiunea enzimei (380) crescînd deci disponibilitatea de NH_3 și producția de NH_4^+.

Glutamicdehidrogenaza localizată, de asemenea, în mitocondrii, catalizează dezaminarea oxidativă a L-glutamatului dînd naștere la α-cetoglutarat și NH_3. Reacția este cuplată cu reducerea NAD la NADPH, care joacă rol de coenzimă. Deși reacția este reversibilă, iar *in vitro* echilibrul este îndreptat în sensul sintezei de L-glutamat, în prezența unei cantități suficiente de NAD, L-glutamatul format pornind de la L-glutamină prin acțiunea glutaminazei I poate elibera încă o moleculă de NH_3. Acest sens al reacției este favorizat de difuzarea NH_3 în urina acidă și în sîngele ce părăsește rinichiul (1262).

Glutaminaza II (glutamintransferaza sau glutamin-cetoacid-transaminază-

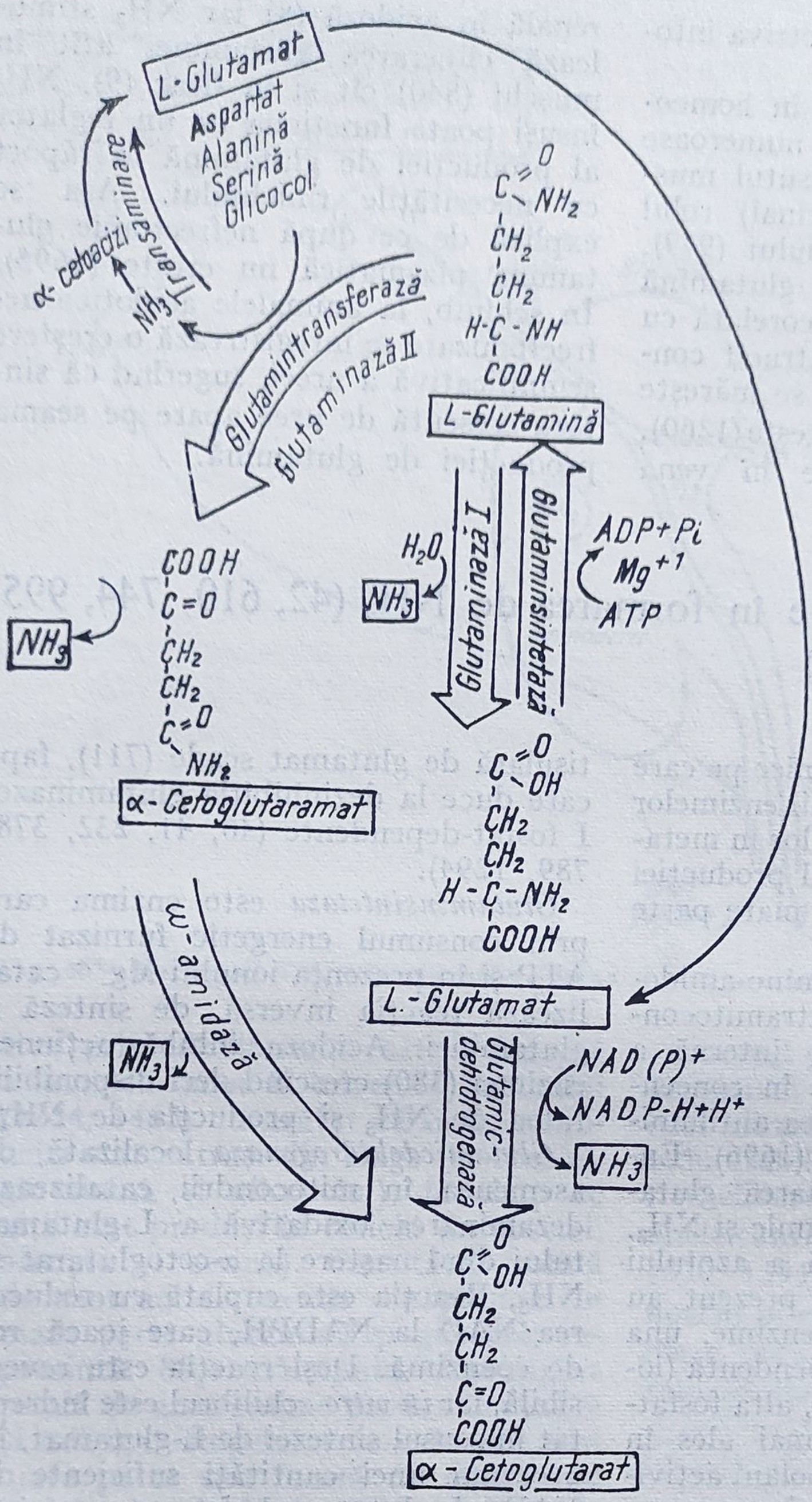


Fig. 47 — Căile metabolice de producere a NH_3 și enzimele implicate în aceste procese.

ω-oxidază) catalizează reacția ce constă din două etape: una de transaminare a NH_3 pe α-cetoacizi ducînd la producție de L-glutamat (sau alți aminoacizi); cealaltă etapă constă în înlăturarea azotului aminic al L-glutaminei cu formarea de α-cetoglutaramat, transformat imediat prin acțiunea ω-amidazei (prezente în țesutul renal) în α-cetoglutarat și NH_3 (611, 1696). Glutaminaza II

se află în competiție cu glutaminaza I (1696). Întrucît glutaminaza II are afinitate mai mică pentru glutamină, în mod normal prima cale este cea care utilizează preferențial substratul, pe care îl sustrage de la acțiunea glutaminazei II.

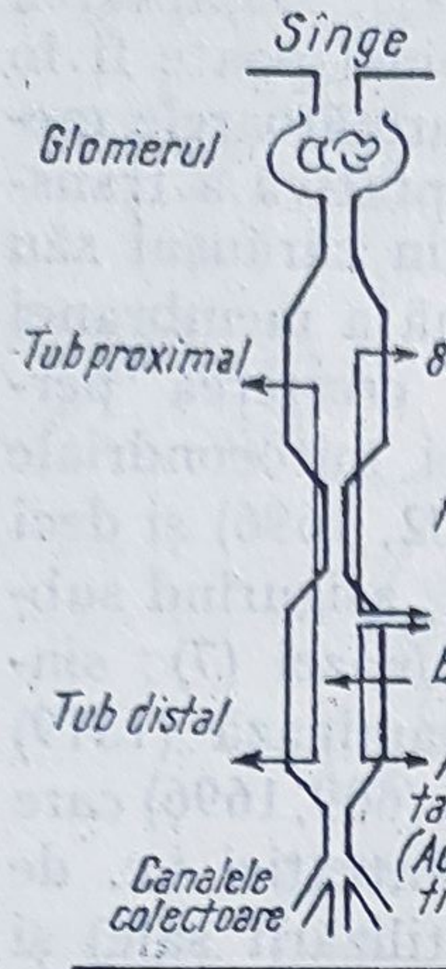
Modificarea mediului acidobazic în care se găsesc aceste enzime constituie unul din principalii factori de reglare a producției de NH_4^+. În mod normal dintr-un Mol de glutamină rinichiul formează 1,4 Mol de NH_4^+. În acidoză, glutamina extrasă este de 4—5 ori mai mare și, evident, producția de NH_4^+ proporțional mai mare. În plus, în acidoză, din 1 Mol glutamină iau naștere nu 1,4, ci 1,8 Mol NH_4^+ (1696). Promovarea sintezei hepatice și eliberarea de uree, în această situație, scade (1695). Dimpotrivă, în alcaloză, ritmul sintezei de glutamină depășește pe cel necesar sintezei de NH_4^+, astfel încît rinichiul adaugă glutamină sîngelui venos (378).

Răspunsul amoniogenetic renal la acidoză este rapid (41). Adaptarea metabolismului glutaminei poate fi în legătură cu unul din următoarele mecanisme: creșterea adaptativă a transportului glutaminei prin cărăușul său localizat pe fața internă a membranei mitocondriale (1502); creșterea permeabilității membranei mitocondriale la glutamină (1169, 1502, 1696) și deci a transportului său i.c., asigurînd substratul acțiunii glutaminazei (7); sinteza mai mare de glutaminază (1319) sau acțiunea sa crescută (609, 1696) care duce la scăderea concentrației i.c. de glutamină (datorită utilizării sale) și la favorizarea trecerii sale pasive în celulă. Acest mecanism pare mai probabil decît existența unei pompe active de trecere a glutaminei din sînge în celulă și de creare a unui gradient de concentrație sînge-celulă presupus de unii autori (612, 1016).

12. Mecanismul și topografia acidifierii urinare (730, 1016)

Întrucît metabolismul intermediar al unui individ aflat pe o dietă obișnuită eliberează în 24 h un exces net de 50—100 mEq ioni H^+, eliminarea renală a acestora va duce la apariția unei reacții acide a urinilor. Valoarea cea mai mică a pH-ului urinar, care corespunde unui gradient de concentrație sînge-urină de 1:1 000 este de 4,4. Acest gradient este realizat numai în condițiile existenței unor tampoane urinare adecvate, situație în care rinichiul uman poate elimina pînă la 480 mEq ioni H^+ pe 24 h (1514). În absența unor tampoane urinare adecvate, pH-ul urinar va scădea la valori mici, în timp ce eliminarea ionilor H^+ va fi mică (1244).

Acidifierea urinară are loc de-a lungul întregului nefron, probabil cu excepția unei porțiuni a ansei lui Henle. Înlăturarea HCO_3^- din tubul renal proximal scade pH-ul filtratului glomerular de la 7,4 la 6,9—6,6 (fig. 48). Studiile de micropunctură indică o acidifiere progresivă a lichidului luminal. Trecerea urinii prin tubul proximal scade pH-ul său cu 0,43—0,78 U (622). Datorită posibilității creării unui gradient de concentrație mare al ionilor H^+, în tubul distal și apoi în canalele colectoare, pH-ul urinii poate să scadă pînă la valoarea cea mai mică, de 4,4. În această porțiune inferioară a nefronului, secreția acidă va avea ca acceptor de ioni H^+, reabsorbția completă a HCO_3^- (aproximativ 15% din canti-



	Încărcare acido-bazică normală	Încărcare acidă	Încărcare bazică
pH	7,40	7,20	7,50
	6,90	6,70	7,50
	6,60	6,0	7,70
	6,10	4,5	8,0

Fig. 48 — *Topografia și mecanismul acidifierii urinare.*

TABELUL XIV

Factorii ce influențează ritmul secreției acide în nefroni, după Hills (730)

I — Variabile fiziologice
  1. Filtratul glomerular
  2. Încărcarea acidobazică (pe calea HCO_3^- plasmatic)

II — Circumstanțe patologice
  1. Alterarea gradientului electrochimic transtubular
  2. Alterarea volumului extracelular eficient
  3. Boli renale
  4. Modificarea pCO_2 arterial
  5. Administrarea anhidrazei carbonice
  6. Administrarea inhibitorilor anhidrazei carbonice
  7. Depleția de K^+ sau excesul de K^+
  8. Excesul hormonilor paratiroidieni
  9. Excesul ori deficitul hormonilor mineralocorticosteroizi

tatea totală filtrată), generarea acidității titrabile (transformarea fosfatului disodic în fosfat monosodic) și va secreta ionul NH_4^+. În ultima vreme se insistă asupra participării tubilor colectori atît în reabsorbția de Na^+ (727, 738), apă (728), K^+ (727), unii anioni (1639), cît și de H^+ (727). Se pare totuși că intervenția acestui segment este bine exprimată numai în condițiile tulburării echilibrului acidobazic (427, 1015), pH-ul urinar cel mai mic fiind înregistrat în vîrful papilelor renale (850, 1559). Trebuie avut în vedere că dat fiind volumul mic al urinii ajunse în canalele colectoare, o creștere chiar mică a secreției de ioni H^+ scade pH-ul urinar în mod considerabil.

Mecanismul acidifierii urinare este legat de secreția în tubul renal a unei cantități de ioni H^+ de aproximativ 5000 mEq în 24 h. Cea mai mare parte a ionilor H^+ secretați (95—97%) sînt folosiți pentru reabsorbția ionului bicarbonat și numai o mică fracțiune (3—5%) sînt eliminați în urină ca aciditate titrabilă sau săruri de amoniu (13,16). Pentru acest motiv, deși scă-

derea cea mai mare de pH are loc distal, secreţia cea mai importantă de ioni H^+ se înregistrează proximal, sediul reabsorbţiei a cel puţin 3000 mEq ioni HCO_3^- (622). Chiar la pH-ul urinar cel mai scăzut, eliminarea de ioni H^+ sub formă liberă este practic neglijabilă (805, 810).

Ritmul secreţiei acide în nefroni poate fi influenţat de numeroşi factori fiziologici şi patologici (tabelul XIV). În mod fiziologic, pot influenţa ritmul secreţiei acide modificarea filtratului glomerular şi în special încărcarea acidobazică. Întrucît reabsorbţia HCO_3^- din tubul renal înseamnă o secreţie echivalentă de ioni H^+, filtrarea unei cantităţi crescute (datorită unei concentraţii plasmatice mai mari) sau scăzute de HCO_3^- va avea un efect evident asupra secreţiei acide. Aşa se explică de ce secreţia acidă din nefroni este mai mare atunci cînd urina este alcalină (cantitatea de HCO_3^- reabsorbită este mare) decît atunci cînd urina este acidă (cantitatea de HCO_3^- reabsorbită şi deci de captare de H^+ este mai mică).

Secreţia acidă în nefronul distal creşte în antidiureză şi scade cînd fluxul urinar este crescut (399, 730, 1331, 1332). La indivizii cu pH urinar mare (urină bogată în bicarbonat), o antidiureză va produce o creştere a secreţiei acide. Efectul antidiurezei scade rapid cu scăderea concentraţiei urinare de HCO_3^- (730).

13. Modificările metabolice renale în tulburarea echilibrului acidobazic

Deşi rinichii cîntăresc numai 0,5% din greutatea corpului, ei consumă 5—8% din cantitatea de oxigen utilizată în organism. Datorită fluxului sanguin enorm (1200 ml/min), aportul de O_2 este asigurat prin extragerea unei fracţii mici din oxigenul existent în sînge: 1,5 cc din 1000 ml sînge, spre deosebire de alte organe care (la un flux sanguin mult mai mic) sînt nevoite să extragă 4—15 cc O_2/1000 ml sînge (1514). Cea mai mare parte din energia produsă prin utilizarea oxigenului reţinut este folosită pentru asigurarea reabsorbţiei celor aproximativ 28 000 mEq Na^+ şi 200 l apă filtraţi în glomerul (1265). Se estimează că o moleculă de O_2 este utilizată pentru reabsorbţia a 20—30 ioni Na^+ (1728).

Principalii carburanţi ai rinichiului sînt glutamina, lactatul, glucoza, citratul şi acizii graşi. În mod normal glucoza poate contribui la producţia renală de CO_2 într-o proporţie de 25%, iar lactatul de aproximativ 30% (319). În acidoză, conţinutul în CO_2 al sîngelui scade, în timp ce în alcaloză creşte. Dimpotrivă, eliminarea de NH_4^+ în acidoză este foarte crescută, iar în alcaloză foarte scăzută. S-a demonstrat (1265) că metabolismul oxidativ renal este similar în acidoză şi în alcaloză. În timp ce în acidoză însă glutamina asigură 40% din energie, iar lactatul numai 22%, în alcaloză situaţia se inversează: glutamina asigură numai 14%, în timp ce lactatul asigură numai 47% din energie (tabelul XV). Cu alte cuvinte, în alcaloză producţia de energie este comutată de la glutamină către lactat. Se ştie că în alcaloză lactatul sanguin creşte, probabil ca urmare a activării etapei fosfofructokinazei în ciclul glicolitic Embden-Meyerhoff (1265).

TABELUL XV

Procentul de CO_2 derivat din substraturile majore renale în acidoza și alcaloza metabolică cronică. Datele rezultă din 101 perioade de clearance în acidoză și 99 perioade de clearance în alcaloză, după Pitts, 1975 (1265)

Substrat	Acidoză	Alcaloză
Glutamină	40,0 (15)	14,5 (15)
Lactat	22,4 (18)	47,4 (18)
Palmitat	8,4 (12)	6,8 (12)
Stearat	7,0 (12)	3,3 (42)
Oleat	6,3 (9)	6,2 (9)
Glucoză	19,8 (18)	26,2 (18)
Citrat	14,1 (17)	15,8 (15)
Σ	118,0 (101)	120,2 (99)

Trebuie amintit că rinichiul poate funcționa ca reglator acidobazic nu numai prin eliminarea unor produși care au legat ioni H^+, ci și prin unele procese metabolice adaptative. Se știe că din substanțele folosite de rinichi, unele asigură producția de energie, în timp ce altele sînt utilizate preferențial pentru sinteze (342) în cadrul unor procese complexe de interconversiune metabolică. Date recente au arătat că în condiții de acidoză, pe unele căi metabolice rinichii pot transforma substanțe acide în produși finali neutri sau alcalini și invers, în condiții de alcaloză, unele substanțe neutre pot fi convertite la substanțe acide (42, 1212).

7

Efectele tulburărilor echilibrului acidobazic

1. Introducere

Constanța mediului ionic al organismului reprezintă una din condițiile esențiale ale vieții. În cadrul acesteia, homeostazia concentrației ionilor [H^+] în lichidele biologice este asigurată printr-un mecanism complex. Complexitatea mecanismelor homeostatice acidobazice este determinată de relația strînsă existentă între concentrația ionului H^+ și numeroase procese fiziologice sau patologice.

Trebuie menționat faptul că limitele de variație ale concentrației ionilor [H^+] în lichidele biologice (16—200 nEq/l) sînt mult mai largi decît cele sugerate de limitele de variație ale *p*H-ului (6,70—7,80). Reiese că ionul H^+ poate să atingă concentrații de 5 ori mai mari decît valoarea normală (40 nEq/l), fără a produce moartea. Nici un alt ion nu-și poate dubla concentrația plasmatică fără a produce tulburări marcate și în mod obișnuit moartea. Din acest punct de vedere, este justă remarca făcută de unii autori (136, 276, 404, 518, 729, 730, 732), că ionul [H^+] nu poate fi corect apreciat folosind cuantificarea utilizată pentru ceilalți ioni. Adevărata sa semnificație este mai bine exprimată sub termenul de „activitate" a ionului H^+.

Întrucît reacția acidobazică a mediului intern al organismului influențează profund activitatea tuturor enzimelor, modificările concentrației ionului [H^+] vor avea o influență evidentă asupra metabolismului celular, producînd tulburări în funcția organelor vitale: miocard, sistem nervos, ficat, rinichi. De cele mai multe ori, efectul individual al concentrației ionilor [H^+] asupra unei funcții sau asupra unui organ este greu de precizat, întrucît tulburările echilibrului acidobazic nu apar niciodată singure. Ele sînt produse de obicei de dezechilibre metabolice importante, antrenînd la rîndul lor tulburări electrolitice marcate, vizînd în special potasiul, a cărui semnificație este discutată pe larg în capitolul 8.

Principalele efecte ale *acidemiei* și *alcalemiei*, care vor fi analizate în paginile următoare, sînt redate în tabelul XVI.

TABELUL XVI

Efectele tulburărilor echilibrului acidobazic

Acidemia:

- Modifică (de obicei deprimă) activitatea enzimatică
- Interferează cu metabolismul celular normal
- Efect inotrop negativ (scade contractilitatea miccardică și debitul cardiac)
- Facilitează apariția unor tulburări de ritm cardiac
- Scade tonusul vascular (produce hipotensiune)
- Scade fluxul sanguin coronarian
- Produce vasoconstricție în circulația pulmonară
- Alterează excitabilitatea neuromusculară
- Stimulează centrul respirator (hiperventilație)
- Deviază la dreapta CDO
- Crește K^+ plasmatic

Alcalemia:

- Interferează cu metabolismul celular normal
- Crește riscul fibrilației ventriculare
- Scade fluxul sanguin cerebral
- Alterează excitabilitatea neuromusculară
- Inhibă centrul respirator (hipoventilație)
- Alterează funcția renală
- Deviază la stînga CDO
- Scade K^+ plasmatic
- Scade fracțiunea ionizată a Ca^{++} (tetanie)

2. Influența *p*H-ului asupra activității enzimatice

Activitatea enzimatică este puternic influențată de echilibrul acidobazic, toate enzimele fiind *p*H-dependente. Majoritatea enzimelor au un *p*H optim în vecinătatea valorilor fiziologice situate în zona neutră sau ușor acidă. În raport cu funcția lor, unele enzime prezintă un *p*H optim acid (pepsina între 1,5 și 2,5), în timp ce altele prezintă un *p*H optim alcalin (tripsina între 8 și 11). Pentru celelalte enzime însă, variațiile mari de *p*H ale mediului de reacție (> 9 sau < 5) inhibă activitatea enzimatică. Aceasta este perturbată pentru multe dintre ele chiar la variații de ordinul zecimilor de unitate *p*H (452).

Concentrația ionilor $[H^+]$ modifică viteza reacțiilor enzimatice prin schimbarea stării de ionizare a tuturor componentelor prezente în mediul de reacție: enzimă, substrat și complexe enzimă-substrat. Optimul de *p*H se datorește influenței concentrației ionilor $[H^+]$ asupra stabilității enzimatice și a vitezei de reacție a enzimei. Se știe că macromolecula proteică (apoenzima) de care depinde activitatea catalitică posedă mai multe grupări capabile să ionizeze și care pot exista în mai multe forme ionice, dintre care numai una este catalitic activă. Grupările ionizabile mai depărtate de centrul activ au o influență mai mică asupra activității catalitice a enzimei, în timp ce ionizarea grupărilor chimice care alcătuiesc centrul sau sistemul activ al enzimei este esențial pentru manifestarea proprietăților enzimatice (452).

Este bine de amintit că *p*H-ul i.c. (sediul activităţii majorităţii enzimelor) este mai scăzut decît cel e.c. (14, 276, 307, 720, 1115, 1668)), situîndu-se în muşchiul scheletic în jur de 6,9 în repaus şi 6,4 în efort (720). Scăderi ale *p*H-ului sub această valoare duc la o inhibiţie netă a respiraţiei mitocondriale în celulele musculare (1115) sau în cele hepatice (1607).

Majoritatea tulburărilor metabolice care vor fi analizate în paginile următoare sînt în mare parte dependente de influenţa creşterii sau scăderii *p*H-ului asupra activităţii enzimatice. Hipercoagulabilitatea intravasculară întîlnită în unele acidoze metabolice (667, 907, 1606) poate fi dependentă de accelerarea vitezei de reacţie a unor enzime serice sau tisulare. Scăderea activităţii bactericide pulmonare înregistrată în acidozele renale (608) sau întîrzierea răspunsului celular local şi inhibiţia fagocitozei, întîlnită în cetoacidoza diabetică (1231), pot fi explicate în acelaşi mod.

Un indicator al tulburărilor celulare produse de acidoză este creşterea concentraţiei plasmatice a unor enzime în cursul cetoacidozelor diabetice (156, 864).

3. Influenţa *p*H-ului asupra metabolismului celular

Se cunoaşte în prezent că starea acidobazică influenţează multiple aspecte ale metabolismului glucidic (1426) incluzînd glicoliza (1339), gluconeogeneza (617, 812), activitatea şuntului hexozomonofosfat (417), toleranţa la glucoză (40, 1002), răspunsul la insulină (1002, 1671) şi metabolismul glicogenului (470, 689, 718, 813). În general, modificările de *p*H afectează mai mult glicoliza anaerobă care apare în cea mai mare parte în citoplasmă, influenţînd mai puţin procesul oxidativ al ciclului Krebs, care apare în mitocondrie (1187). Scăderea glicogenului hepatic, întîlnită în diabetul zaharat decompensat, a fost pusă pe seama acidozei (470), fapt susţinut de datele lui Longmore şi col. (975) care au demonstrat pe fragmente izolate de ficat că o creştere a *p*H-ului în mediul de perfuzie măreşte sinteza de glicogen din glucoză şi glicerol. Totuşi, unii autori (873, 1535) atribuie scăderea glicogenului hepatic din decompensările diabetice nu acidemiei, ci mai curînd tulburărilor metabolice consecutive. Scăderea captării glucozei şi a sintezei de glicogen ca urmare a acidozei a fost evidenţiată şi în muşchiul izolat de şobolan (1187).

În cadrul mecanismelor de reglare acidobazică, rinichiul ocupă un loc important. Atît acidoza, cît şi alcaloza influenţează profund funcţia renală (914). La scurt timp după instalarea unei acidoze metabolice *p*H-ul urinar scade, în timp ce aciditatea titrabilă şi secreţia de NH_4^+ cresc (475, 1260). Dimpotrivă, în alcaloza metabolică, *p*H-ul urinar creşte, în timp ce aciditatea titrabilă şi secreţia de NH_4^+ scad. Stimulul direct al acestor modificări nu este cunoscut. Au fost implicaţi mai mulţi factori dintre care un rol important pare a juca scăderea şi respectiv creşterea *p*H-ului celulelor tubulare (850). Scăderea *p*H-ului pare a stimula amoniogeneza prin creşterea activităţii şi sintezei de glutaminază (42, 1361). Creşterea *p*H-ului poate avea efect invers. Mecanismul creşterii şi respectiv scăderii eliminării renale de NH_4^+ şi de aciditate titrabilă este expus pe larg în capitolul 6.

În ceea ce priveşte ajustarea eliminării renale a HCO_3^-, ea pare a avea loc în cadrul unei autoreglări în care

eliminarea crescută sau scăzută de $[HCO_3^-]$ este consecința directă a creșterii și respectiv scăderii $[HCO_3^-]$ plasmatic (730).

În fine, rinichiul intervine ceva mai lent, dar eficient în corectarea tulburărilor acidobazice respiratorii. Corectarea acidozei respiratorii produse prin creșterea pCO_2 este făcută prin stimularea producției renale de $[HCO_3^-]$ și creșterea pragului reabsorbției sale renalè (484, 1693). Datorită latenței în intervenția rinichiului pentru combaterea tulburărilor acidobazice respiratorii, între cele două fenomene pot exista decalaje în timp (1631). Corectarea rapidă a hipercapniei în timp ce $[HCO_3^-]$ plasmatic rămîne crescut explică uneori apariția alcalozei metabolice (13, 1438). La instalarea acesteia participă uneori și alți factori, ca aportul inadecvat de Cl^- (607, 820) care crește pragul de reabsorbție a HCO_3^-, modifică volumul e.c. (340, 891, 1304, 1507), sau însăși creșterea pCO_2 (578, 1631). Dimpotrivă, în alcaloza respiratorie (hipocapnie), mecanismul compensator renal constă în eliminarea crescută de HCO_3^- cu scăderea consecutivă a $[HCO_3^-]$ plasmatic (578), la care se adaugă scăderea eliminării de NH_4^+ și de $PO_4^=$, scăderea acidității titrabile, creșterea eliminării de Na^+ și K^+ și aproape instantaneu, creșterea pH-ului urinar produsă de scăderea secreției tubulare a ionilor H^+ (240, 464, 1341, 1631). Scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic se datorește totuși numai în mică parte eliminărilor renale de bicarbonat, pierderea cea mai mare (depășind 90%) avînd loc la nivelul pulmonului (464).

Printre efectele alcalozei asupra metabolismului rinichiului trebuie menționată inhibiția utilizării i.c. a citratului, substratul inițial al ciclului acizilor tricarboxilici. În această situație, la șobolan (618), cîine (113) și la om (493) eliminarea urinară de citrat este crescută, nu ca urmare a inhibiției reabsorbției sale, ci ca urmare a scăderii utilizării intracelulare (113). În acidoza metabolică, captarea și utilizarea renală a citratului sînt mult crescute (113, 1501).

Creșterea lactatului plasmatic înregistrată la bolnavii cu hipocapnie (II, 13) exprimă intervenția mecanismului compensator pentru alcalemia consecutivă (461), explicînd o mare parte din deficitul de HCO_3^- înregistrat în aceste cazuri. Stimulul hiperproducției acizilor lactic și piruvic nu este reprezentat de creșterea de pH, ci de însăși scăderea pCO_2 (464).

4. Influența *p*H-ului asupra contractilității miocardice

Concentrația ionilor $[H^+]$ influențează profund funcția miocardului (59, 297, 576, 580, 1370, 1729). Se știe că modificarea pH-ului i.c. la animalele de laborator poate altera contractilitatea miocardică (442, 1168). Acidoza exercită un efect inotrop negativ (271), scade debitul cardiac (576, 1604, 1711) și fluxul sanguin coronarian (1679), diminuează răspunsul inimii la adrenalină și crește excitabilitatea miocardică scăzînd pragul pentru fibrilația ventriculară (1702). Gelet și col. (576) demonstrează că perfuzia inimii cu o soluție avînd un pH de 7,0 scade performanța mecanică a fibrelor miocardice ca urmare a scăderii glicolizei, a captării glucozei, lactatului și corpilor cetonici, înregistrat atît *in vivo*, cît și pe inima izolată (224, 379, 413, 977, 1059, 1168, 1187, 1679, 1711, 1722). Williamson (729) consideră că cele mai importante efecte ale acidozei asupra miocardului sînt: scăderea performanței

sistolice a ventriculului stîng, scăderea rezervelor de compuși macroergici, creșterea conversiunii glicogenului și glucozei la lactat, acumularea i.c. a lactatului și agravarea acidemiei i.c. Aceste efecte sînt în mare parte consecința modificării activității unor enzime ca fosfofructokinaza și a enzimelor ciclului malat-aspartat, acesta din urmă mediind transportul de $NADH^+$ generat în citozol prin glicoliză, pentru a fi reoxidat în lanțul respirator.

Mecanismul intim al influenței concentrației ionilor $[H^+]$ asupra fibrei miocardice nu se cunoaște. Este puțin probabil ca scăderea forței de contracție a miocardului să se datorească furnizării insuficiente de ATP pentru pompa ionică sau procesele contractile. O explicație a efectului inotrop negativ al acidemiei este aceea a scăderii afinității proteinelor i.c. pentru Ca^{++}, fapt care ar altera contracția regulată a miofibrilelor și a activității ATP-azice a calciului (824). Alți autori consideră că ionii H^+ pot interveni în etapa pătrunderii Ca^{++} în timpul potențialului de acțiune (1729), în etapa eliberării Ca^{++} din reticulul sarcoplasmic (1159), ori în momentul eliberării Ca^{++} din legăturile sarcolemice (1728). Interacțiunea $H^+ — Ca^{++}$ ca bază a scăderii forței de contracție a miocardului (799) este susținută și de faptul că scăderea pH-ului de la 7,8 la 5,6 diminuează influxul celular de Ca^{++} cu 40% (1626).

Interpretarea mecanismului biochimic de alterare a funcției miocardice la nivel molecular întîmpină dificultăți deosebite, întrucît acidemia se asociază deseori cu hipoxemie (1711) și ischemie (901), fenomenele intercondiționîndu-se reciproc (518). Astfel, modificarea pH-ului scade fluxul sanguin coronarian (1679), probabil ca urmare a modificării afinității Hb pentru oxigen. La rîndul ei, reducerea experimentală a perfuziei miocardice cu 57% scade pH-ul i.c. de la 6,95 la 6,64 (460), scădere explicată nu numai prin hiperproducția de acid lactic, ci și prin scăderea capacității tampon datorită creșterii i.c. a pCO_2 (901). În această situație, alcalinizarea extracelulară (prin perfuzie de bicarbonat) crește pH-ul i.c., deși proporțional mai puțin decît cel e.c. (460).

5. Relația pH-ului cu fenomenele electrice și excitabilitatea miocardică

Modificările ECG evidențiabile atît în creșterea, cît și în scăderea pH-ului sînt bine cunoscute (123, 296, 330, 337, 464, 1010, 1333, 1516, 1563). În general, o amplitudine T diminuată se întîlnește în alcalemie, iar un T amplu în acidemie. În alcaloze, Alexander (34) descrie „fenomenul TP" în care o undă T întîrziată este urmată strîns de unda P care uneori începe pe panta descendentă a undei T. Intervalul QT poate fi prelungit.

Mecanismul modificărilor ECG din alcaloze și acidoze nu se cunoaște cu precizie (296, 337, 464). Ele pot fi în raport cu modificările consecutive ale potasiului (330, 1563) și într-o oarecare măsură cu cele ale ionului Ca^{++} (330). În cursul unui efort intens, în care pH-ul poate să scadă pînă la 7,20 (337, 684), creșterea amplitudinii undei T a fost pusă pe seama creșterii K^+ plasmatic (255), a scăderii pH-ului (123, 1010) sau a asocierii lor (337). În adevăr, concentrația K^+ plasmatic poate crește la sfîrșitul unui efort intens la valori care depășesc cu 25% concentrația inițială (1210), menținîndu-se crescut

10—15 min (848). Ele par a fi secundare scăderii ⁄H-ului (337, 684) ca urmare a hiperproducției de acid lactic (1210). În orice caz, trebuie avut în vedere că la un acidotic modificările ECG pot da informații imprecise asupra situației potasiului i.c. (1010, 1516).

Susceptibilitatea miocardului la modificările bruște și marcate ale echilibrului acidobazic în prezența unei concentrații crescute a K^+ a fost demonstrată de Brown (257) la cîini expuși la hipercapnie prelungită. În această situație hiperpotasemia induce frecvent apariția fibrilației ventriculare. În alcaloza respiratorie produsă prin hiperventilație modificările ECG evidențiate frecvent (464) pot fi explicate prin ischemia miocardică produsă de dificultatea eliberării O_2 din Hb ca urmare a devierii la stînga a curbei de disocierea oxihemoglobinei (1602, 1774). Pentru o interpretare corectă a ECG la bolnavii cu hiperventilație este bine de știut că un traseu sugestiv pentru o ischemie miocardică poate fi expresia electrică a unei alcalemii de origine respiratorie (464).

În fine, tulburările acidobazice cresc riscul apariției aritmiilor (59, 297, 583, 709). Fibrilația ventriculară întîlnită uneori în hipotermie (85) poate fi pusă în legătură cu scăderea fracției ionizate a Ca^{++} ca urmare a creșterii ⁄H-ului. Bolnavii cu afecțiuni cardiace preexistente sînt mai susceptibili la apariția aritmiilor produse de alcaloză (1631). În această situație tulburările de ritm nu răspund la tratamentele convenționale, fiind înlăturabile prin corectarea alcalozei. În general, aritmiile apar cînd ⁄H-ul depășește 7,60 iar conversiunea lor nu este posibilă decît la un ⁄H sub 7,51 (913). Helmers și col. (709) constată că la bolnavii cu infarct miocardic aritmiile se întîlnesc mai frecvent în cazurile în care ⁄H-ul și bicarbonatul standard sînt mai mici. Dealtfel, relația dintre scăderea ⁄H-ului și mortalitatea din infarctul miocardic acut este bine stabilită (709, 856, 1064, 1253). Aceasta se explică prin faptul că cele mai frecvente aritmii favorizate de acidoză sînt și cele mai grave: extrasistole ventriculare precoce, tahicardie paroxistică ventriculară, fibrilație ventriculară (59). Bradicardia sinusală, pe fondul căreia apar deseori tulburările de ritm amintite, este consecința acumulării de acetilcolină, ca urmare a inhibiției colinesterazei de către ⁄H-ul scăzut (709, 1679). În plus, dată fiind asocierea mai frecventă a acidozei la bolnavii cu insuficiență cardiacă (971, 1420), la cei cu colaps vascular (1161, 1253) și la cei cu edem pulmonar (99), este justificată atitudinea autorilor care consideră necesară corectarea acidozei metabolice la toți bolnavii care prezintă o suferință miocardică (59, 312, 385, 460, 1033). În acest scop este preferabilă utilizarea bicarbonatului de sodiu (59, 312, 460), întrucît lactatul de sodiu poate avea efecte negative la bolnavii cu insuficiență cardiacă și hipopotasemie (1033).

6. Influența tulburărilor acidobazice asupra vaselor

Peretele vascular este sensibil la modificările concentrației extracelulare a ionilor H^+. Se știe că acidozele metabolice marcate, atît cele diabetice, cît și cele lactice, se însoțesc frecvent de hipotensiune și colaps (82, 277, 297, 518, 1607, 1722). Scăderea ⁄H-ului afectează răspunsul vasoconstrictor la adrenalină (277, 1607). La aceasta se adaugă scăderea debitului cardiac (576,

1604, 1711) ca urmare a alterării forței de contracție miocardică prin mecanismul analizat mai înainte.

Nu trebuie uitat că relația acidoză-șoc este foarte complexă. În cele mai multe cazuri prima tulburare este colapsul care duce la acidoză prin hipoxie tisulară și hiperproducție de acid lactic (II.13, *8*). În această situație corecția tulburării acidobazice este esențială pentru a evita cercul vicios încheiat de scăderea contractilității miocardice, producerea de aritmii și scăderea răspunsului vascular obișnuit la vasoconstrictoare (fig. 49).

Unele sectoare vasculare par a fi mai sensibile la modificările de $\not p$H, printre acestea numărîndu-se vasele pulmonare și cerebrale. Se știe că rezistența vasculară pulmonară variază invers cu $\not p$H-ul arterial, atît la animal (1396, 1666), cît și la om (486, 683). O scădere chiar moderată a $\not p$H-ului arterial (în jur de 7,30) produce vasoconstricție pulmonară (486, 683, 956, 1396), aceasta fiind deosebit de marcată cînd $\not p$H-ul scade sub 7,20. Este posibil ca disfuncția pulmonară din șoc să fie secundară acidozei metabolice consecutive (947).

Ca și acidoza, hipoxia crește rezistența vasculară pulmonară (1053), derivînd sîngele către zonele alveolare bine ventilate. Acest efect este accentuat de către acidoză (1396) ca urmare a creșterii $\not pCO_2$ (1013) și diminuat în alcaloză, ca urmare a scăderii concentrației ionilor H^+ (1013). Creșterea rezistenței vasculare pulmonare poate precipita instalarea unei insuficiențe ventriculare drepte, mai ales la bolnavii cu infarct miocardic (59). Frecvența mai mare a edemului pulmonar acut (99, 682, 709) la acidotici este cunoscută, după cum instalarea edemului pulmonar acut este adeseori urmată de acidoză metabolică și respiratorie (1).

Alcaloza respiratorie (hipocapnia) scade fluxul sanguin cerebral ca urmare a vasoconstricției. Deși s-a presupus că efectul se datorește alcalemiei (842), el pare a fi mai curînd dependent de scăderea $\not pCO_2$ (842). Influența tulburărilor acidobazice asupra funcției cerebrale va fi analizată separat.

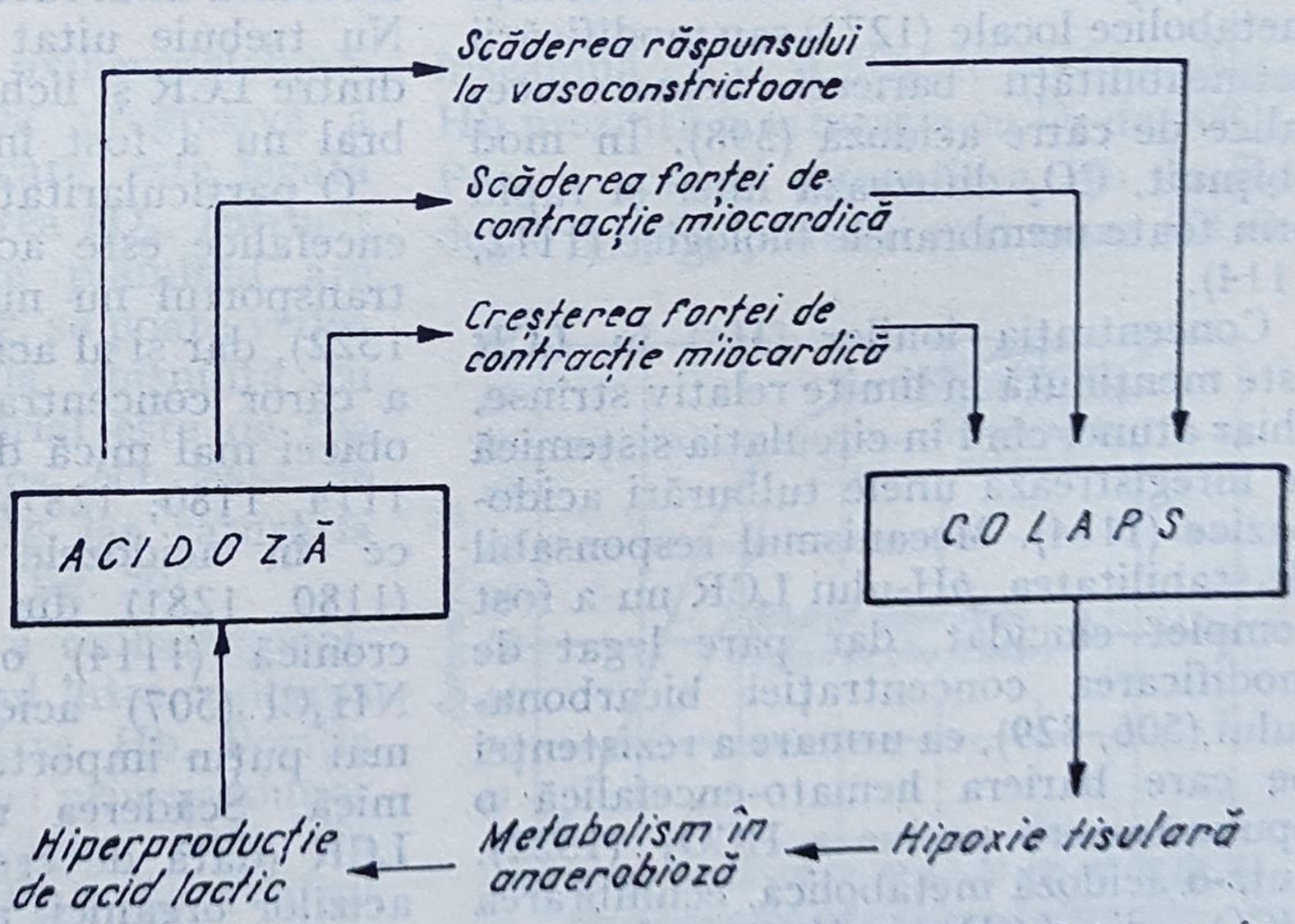


Fig. 49 — *Interrelația acidoză-colaps vascular.*

7. Influența echilibrului acidobazic asupra sistemului nervos

Concentrația ionilor [H^+] din LCR și lichidul interstițial cerebral prezintă o oarecare independență față de cea plasmatică. Din tabelul XVII se poate observa că, în mod normal, pH-ul LCR este mai scăzut decît pH-ul sanguin (76, 1020), datorită pCO_2 mai mare în acest sector hidroosmolar. Această creștere, mai importantă în LCR lombar față de cel ventricular (522), este mai accentuată în acidoze (1020, 1281, 1652) și pare a se datora unor diferențe metabolice locale (1273) sau modificării permeabilității barierei hematoencefalice de către acidoză (398). În mod obișnuit, CO_2 difuzează liber și rapid prin toate membranele biologice (1112, 1114).

TABELUL XVII

Valorile normale ale echilibrului acidobazic și ale acizilor organici în sînge și LCR, după Assal și col. 1974 (76)

	Sînge	LCR
pH	7,39–7,46	7,26–7,36
pCO_2 mmHg	37–42	42–54
HCO_3^- mEq/l	22–26	22 –26
Lactat mEq/l	0,8– 1,9	1,0 –1,2
Piruvat mEq/l	0,08–0,1	0,08–0,1
Betahidroxibutirat Eq/l	0,05–0,07	0,05–0,05
Acetoacetat mEq/l	0,02–0,04	0,02–0,04

Concentrația ionilor [H^+] în LCR este menținută în limite relativ strînse, chiar atunci cînd în circulația sistemică se înregistrează unele tulburări acidobazice (1114). Mecanismul responsabil de stabilitatea pH-ului LCR nu a fost complet elucidat, dar pare legat de modificarea concentrației bicarbonatului (506, 829), ca urmare a rezistenței pe care bariera hemato-encefalică o opune trecerii pasive a HCO_3^- (1522). Într-o acidoză metabolică, echilibrarea HCO_3^- din LCR cu HCO_3^- plasmatic crescut prin administrarea de bicarbonat de sodiu nu se obține decît după cîteva ore (76). În echilibrarea acidobazică sînge-LCR trebuie avut în vedere nu numai transportul activ de H^+ și HCO_3^- (1463, 1522), dar și schimburile pasive (1487).

Relația pH-ului LCR ori a lichidului interstițial cerebral cu starea de cunoștință (1281), cu controlul ventilației (506) și cu fluxul sanguin cerebral (507) subliniază importanța echilibrului acidobazic din sistemul nervos central în inducerea unor tulburări clinice (1029). Datorită independenței relative a echilibrului acidobazic între LCR și sînge (1114, 1281) investigarea parametrilor acidobazici sanguini nu poate da informații corecte asupra echilibrului acidobazic din sectorul cerebral. Prezența unei hiperventilații la un bolnav cu cetoacidoză, la care pH-ul sanguin s-a normalizat, nu presupune numai o persistență a pH-ului scăzut în celulele centrului respirator (855), întrucît de multe ori pH-ul LCR poate fi normal, hiperventilația putînd fi atribuită unui factor „neurogen" (665). Nu trebuie uitat însă că identitatea dintre LCR și lichidul interstițial cerebral nu a fost încă dovedită (1029).

O particularitate a barierei hematoencefalice este aceea că ea limitează transportul nu numai al HCO_3^- (508, 1522), dar și al acizilor organici (1029), a căror concentrație în LCR este de obicei mai mică decît în plasmă (507, 1114, 1180, 1281). Așa se explică de ce în acidozele sistemice diabetice (1180, 1281) din insuficiența renală cronică (1114) ori din ingestia de NH_4Cl (507) acidemia din LCR este mai puțin importantă decît cea sistemică. Scăderea marcată a pH-ului LCR (dată de creșterea concentrației acizilor organici, asociată cu scăderea proporțională de HCO_3^-) exprimă de

cele mai multe ori insuficiența mecanismelor compensatorii ce acționează la nivelul barierei hemato-encefalice (1029). Amintim că echilibrul acido-bazic din LCR și lichidul interstițial cerebral sînt profund influențate de sistemele tampon din celulele nervoase. În acidoza respiratorie, de exemplu, capacitatea tampon a celulelor cerebrale crește, atît prin mărirea concentrației HCO_3^-, cît și prin creșterea producției de amoniac din glutamină. Creșterea amoniacului cerebral întîlnită în acidoza respiratorie cronică (790) este similară cu mărirea capacității renale de generare de NH_3 (1545).

Atît acidoza, cît și alcaloza influențează profund activitatea cerebrală. În acest sens sînt cunoscute tulburările psihice (144) manifestate prin scăderea performanțelor psihomotorii și a capacității de concentrare, anxietate, iritabilitate, fenomene puse pe seama modificării fluxului sanguin cerebral (223, 1444). Se cunoaște, de asemenea, că hiperventilația poate precipita un acces de epilepsie majoră sau minoră. Modificările EEG înregistrate în această situație constau în creșterea numărului undelor lente, cu voltaj mare (255, 248). La un bolnav cu epilepsie care între accese prezintă un traseu normal, efectuarea unei „EEG de hiperventilație" evidențiază de obicei un traseu „tipic" (464). Influența tulburărilor acidobazice asupra nervilor periferici este mai puțin cunoscută.

Se pare că acidoza alterează transmisia nervoasă atît în nervii somatici, cît și în cei vegetativi (290, 291). Durerile abdominale din cetoacidoza diabetică (1648) pot fi secundare iritației nervoase vegetative abdominale (291). Parestezиile și uneori spasmele musculare întîlnite în hiperventilație se datoresc în parte tulburării excitabilității neuronale periferice date de alcalemie (494).

8. Influența concentrației ionilor (H^+) asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei (268, 1145, 1598)

Curba de disociere a oxihemoglobinei (CDO) arată creșterea progresivă a cantității de oxigen care este legată de Hb odată cu creșterea pO_2. Întrucît sîngele care părăsește plămînul are pO_2 de cca 100 mmHg, se poate vedea din CDO că saturația obișnuită cu oxigen a sîngelui arterial este de cca 97%. În sîngele venos pO_2 este de aproximativ 40 mmHg iar saturația Hb cu O_2 de cca 70% (fig. 50).

Curba de disociere a oxihemoglobinei reprezintă echilibrul între captarea și eliberarea O_2 de către Hb. Poziția ei este definită de obicei prin presiunea parțială a O_2 care asigură 50% din saturația Hb cu O_2 (P_{50}). La adultul sănătos P_{50} exprimată la pH 7,40 și 37°C este de 26,5 ± 1 mmHg. Aceasta înseamnă că la o pO_2 de 26,5 mmHg, Hb prezintă o saturație cu O_2 de 50%. Pentru aceeași saturație a Hb cu O_2 de 50%, pO_2 poate fi mai mare (CDO

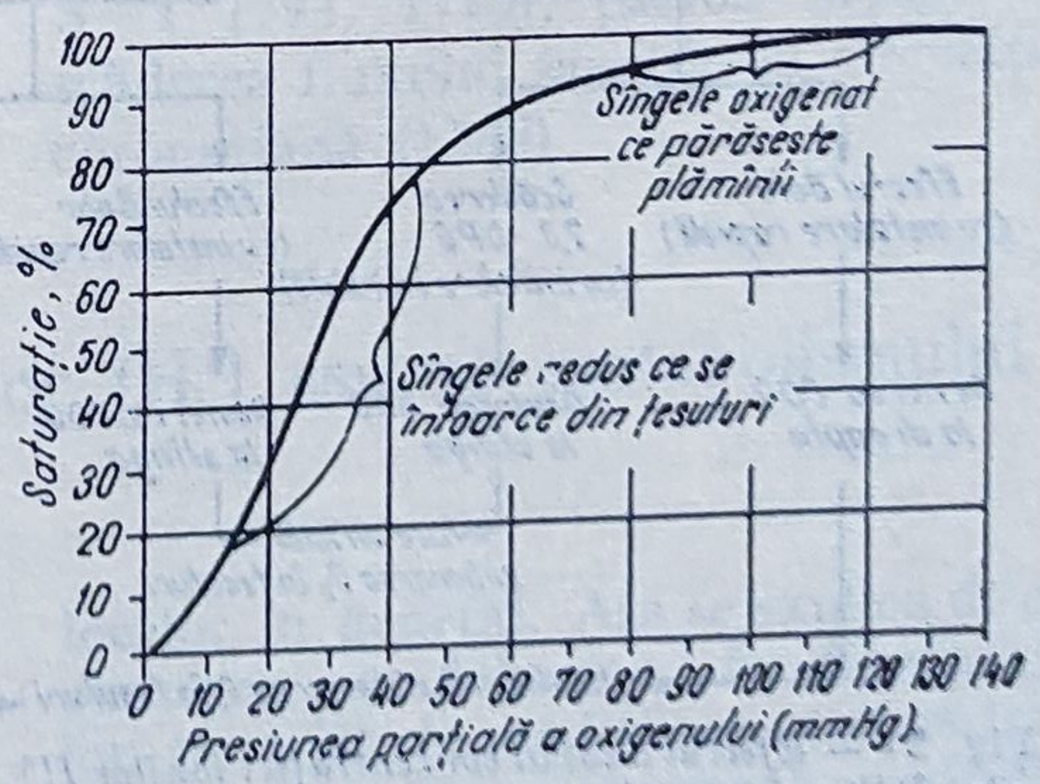


Fig. 50 — *Curba de disociere a oxihemoglobinei.*

deplasată la dreapta) sau mai mică (CDO deplasată la stînga). Devierea curbei la dreapta înseamnă o afinitate mai mică a Hb pentru O_2, deci o oxigenare tisulară mai bună. Devierea curbei la stînga are semnificația opusă (268).

Dintre factorii care pot influența CDO, alături de temperatură și pCO_2, o importanță deosebită o prezintă concentrația ionilor $[H^+]$ și concentrația 2,3-difosfogliceratului (2,3-DPG), ambii legați de echilibrul acidobazic (140, 268, 1598).

Influența ionului H^+, cunoscută sub numele de efect Bohr (221), rezultă din prezența în molecula hemoglobinei a aminoacizilor care sînt acizi mai slabi în deoxihemoglobină decît în oxihemoglobină. Creșterea concentrației ionilor $[H^+]$ deviază rapid CDO la dreapta, facilitînd în acest fel eliberarea oxigenului. Efectul Bohr exprimă modificarea log pO_2 produsă de schimbarea pH-ului cu o unitate după formula:

$$\frac{(\Delta \log pO_2)}{\Delta\, p\mathrm{H}}. \qquad (40)$$

Factorul Bohr reprezintă, deci, variația P_{50} legată de variația concentrației ionilor $[H^+]$ (580).

Valoarea numerică a efectului Bohr este de —0,40 (1152), în condițiile în care pCO_2 și 2,3-DPG sînt normale, iar temperatura 37°C. Bioxidul de carbon afectează afinitatea Hb pentru O_2, atît prin modificarea pH-ului, cît și prin combinarea cu azotul terminal al celor 4 aminoacizi sub formă de compuși carbamino. Pentru acest motiv, efectul Bohr măsurat după modificarea pH-ului prin scăderea sau creșterea pCO_2 este mai mare (—0,48) decît efectul Bohr măsurat după modificarea pH-ului prin administrarea altor acizi ori baze (—0,40). Trebuie menționat că valoarea numerică a efectului Bohr este modificată de concentrația 2,3-DPG (1761). Se pare că valoarea numerică a efectului Bohr este mai variabilă decît s-a crezut inițial. Rezultatele date de aplicarea factorului Bohr la pH-uri mult depărtate de 7,4 trebuie să fie interpretate cu prudență (1598).

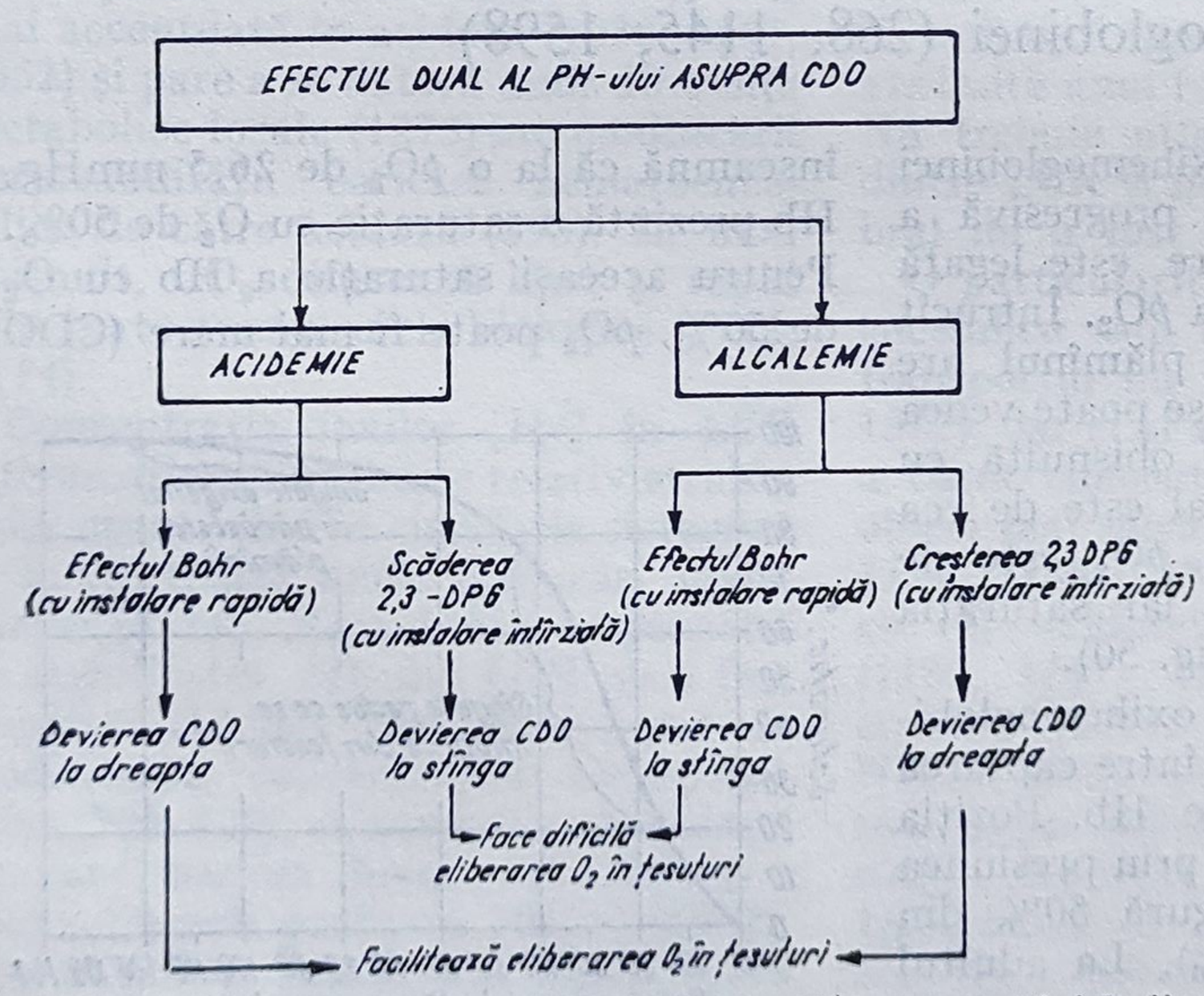


Fig. 51 — *Efectul dual al concentrației ionilor H^+ asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei (CDO).*
2,3-DPG = 2,3-difosfoglicerat.

Influența 2,3-DPG asupra CDO este bine cunoscută în prezent. Creșterea 2,3-DPG scade afinitatea Hb pentru O_2 (deviază CDO la dreapta), în timp ce scăderea 2,3-DPG crește afinitatea O_2 pentru Hb (deviază CDO la stînga). Calea de formare a 2,3-DPG este reprezentată de glicoliză, care în eritrocite este foarte marcată. Concentrația intraeritrocitară de 2,3-DPG va fi influențată de factorii ce modifică glicoliza (1379) sau enzimele implicate în producția sa (difosfogliceratmutaza și difosfogliceratfosfataza). Creșterea 2,3-DPG modifică afinitatea O_2 pentru Hb prin două mecanisme: a) legarea preferențială a 2,3-DPG de oxihemoglobină (oxigenarea modifică structura cuaternară a Hb permițînd legarea de fiecare Mol a cîte 1 Mol de 2,3-DPG) alterează echilibrul între O_2 și Hb (161); b) prin fenomenul Gibbs-Donnan, creșterea concentrației intraeritrocitare de 2,3-DPG scade pH-ul intracelular, iar acesta — prin efectul Bohr — va scădea afinitatea Hb pentru O_2 (139, 158). S-a demonstrat că acidemia scade 2,3-DPG eritrocitar (1090) prin diminuarea glicolizei, ca urmare a inhibiției fosfofructokinazei și a difosfogliceratmutazei. Dimpotrivă, alcalemia stimulează glicoliza crescînd 2,3-DPG eritrocitar (317, 1090). Hipoxia are același efect (74, 87), întrucît deoxigenarea Hb crește pH-ul intraeritrocitar față de cel plasmatic, stimulînd glicoliza și producția de 2,3-DPG (74, 87). La aceasta se adaugă acumularea în eritrocite a ionului Cl^- care, de asemenea, deviază CDO la dreapta facilitînd eliberarea O_2 în țesuturi, în special în perioada inițială a hipoxiei acute. Efectul Cl^- asupra CDO este similar, dar mai mic decît efectul creșterii 2,3-DPG *in vitro* (163, 833).

Semnificația clinică a modificării CDO de către acidemie și alcalemie este expusă în partea a doua a lucrării (II, 14, *7*, II, 18, *9*) și redată schematic în fig. 51. Deși aceste date par pur teoretice, ele au o importanță practică deosebită, mai ales în aplicarea corectă a tratamentului tulburărilor acidobazice. De exemplu, Bellingham (158, 159) calculează că la un diabetic cu acidemie CDO va avea o poziție normală, întrucît efectul Bohr este anulat de scăderea a 2,3-DPG (643). Corectarea rapidă a acidemiei va devia brusc CDO la stînga, întrucît creșterea 2,3-DPG eritrocitar are loc mai lent (1598). Hipoxia tisulară astfel creată poate facilita transformarea unei cetoacidoze în acidoză lactică.

Modificarea oxigenării miocardice indusă de devierea la stînga a CDO prin efectul Bohr (1164) poate explica apariția fenomenelor „pseudoanginoase" care apar frecvent la bolnavii cu hiperventilație (494, 724, 1164, 1760) . Confuzia cu o angină de piept de origine coronariană poate fi sporită de prezența în hiperventilație a modificărilor ECG ale segmentului S—T (794, 1710), posibil induse de scăderea fluxului sanguin în circulația coronariană (1389).

9. Influența concentrației ionilor [H^+] asupra metabolismului electroliților

Ionul H^+, deși acționează în organism într-un mod oarecum diferit față de ceilalți ioni (Na^+, K^+, Ca^{++}, Cl^- etc.), prezintă totuși o parte din funcțiile ionilor în general. Așa se explică de ce procesele acidobazice fundamentale legate strict de modificarea concentrației ionilor H^+ antrenează multiple

schimburi ionice între diferitele sectoare hidroosmolare. Tamponarea acizilor introduși sau produși în organism (I, 4, *4*) sau a bazelor introduse în organism (II, 18, *2* și *9*) este posibilă datorită schimburilor ionice redate în fig. 18 (pag. 65). În cadrul acestor schimburi o importanță deosebită joacă Na^+, K^+ și Cl^-.

Relația echilibrului acidobazic cu metabolismul potasic este extrem de complexă, justificînd analiza ei într-un capitol separat (I, 8).

Metabolismul calciului este profund influențat de tulburările echilibrului acidobazic. Această influență se exercită asupra tuturor formelor sub care Ca^{++} se află în organism. Se știe că prin rolul său structural, cantitatea de calciu prezentă în oase, aproape exclusiv sub formă de carbonat sau fosfat, este foarte mare (22 g/kg corp de țesut degresat, adică pentru un adult de 70 kg, aproximativ 1,4 kg). Din această cantitate, mai puțin de 2% se află dizolvat în lichidele biologice. În plasmă calciul este prezent în complexele nedifuzibile legat de serumalbumine (33%); sub formă difuzibilă, dar în complexe nedisociante, cu anioni, ca citrat, bicarbonat și fosfat (12%); sub formă ionizată (Ca^{++}), 55%. Valoarea plasmatică normală este de 4,5—5,5 mEq/l (9—11 mg/100 ml). Ea are o corelație slabă cu cantitatea totală de Ca din organism.

Cele mai multe din manifestările clinice ce exprimă tulburarea metabolismului calcic sînt în raport cu concentrația calciului *ionizat*. Așa se explică de ce calcemia totală poate fi scăzută (de exemplu, în hipoalbuminemie), fără să apară manifestările clinice caracteristice. Dimpotrivă, acestea pot apărea la valori normale ale calcemiei totale, dar cu fracțiunea ionizată scăzută.

Ionizarea Ca^{++} este în strînsă relație cu concentrația ionilor $[H^+]$. Creșterea *p*H-ului scade Ca^{++} ionizat, iar scăderea lui îl crește. În această situație, concentrația totală a calciului nu se modifică. Tetania poate apărea (și apare frecvent) în condiții de alcalemie, chiar dacă calciul total este normal (255, 464). Scăderea fracțiunii ionizate a calciului, ca urmare a creșterii *p*H-ului, a fost implicată în apariția tulburărilor de ritm ce apar în hipotermie (85). Invers, acidemia previne instalarea tetaniei, chiar dacă valoarea calciului total este scăzută.

Concentrația ionilor $[H^+]$ are efect nu numai asupra Ca^{++} plasmatic, ci și asupra calciului osos. Experimental la șobolani, ingestia cronică de NH_4Cl crește reabsorbția osoasă și osteoporoza (133). În aceste cazuri, tehnicile morfometrice și electronomicroscopice (473) evidențiază la nivelul osului fenomene de osteoliză osteocitică și reabsorbție osteoclastică. Întrucît osteocitele și osteoclastele sînt influențate de hormonii paratiroidieni, acidoza poate interveni în parte prin modificarea secreției acestor glande endocrine (1103). Influența acidemiei asupra Ca^{++} osos ca expresie a luptei organismului împotriva creșterii concentrației ionilor $[H^+]$ este expusă pe larg în partea a doua a lucrării (II, 14, *4* și II, 15, *4* și *8*). Menționăm aici că osul răspunde la acidoza cronică contribuind la menținerea echilibrului acidobazic la indivizii aflați în post prelungit sau consumînd diete excesiv acide. Osteoporoza senilă poate apărea ca urmare a resorbției osoase la cei care nu pot excreta suficient acid în raport cu aportul (133).

Influența acidemiei asupra calciului osos, ca și catabolismul proteic prelungit cu bilanț azotat negativ observat la copii acidotici (850) explică întîrzierea de creștere întîlnită în acidozele cronice apărute în prima copilărie (645).

8

Metabolismul potasiului în relaţie cu echilibrul acidobazic

1. Introducere

Dintre electroliții organismului, aparent, potasiul este cel mai puternic influențat de modificările de $\not{p}$H. Acest lucru se datorește faptului că mai mult de 98% din cantitatea totală de potasiu aflată în organism se găsește intracelular. Pentru acest motiv, dacă numai o mică parte din K^+ i.c. iese din celulă sau intră în celulă, concentrația extracelulară (în speță cea plasmatică, singura accesibilă investigației curente) se va modifica în mod apreciabil. Este ceea ce se întîmplă în cursul acidozelor sau alcalozelor. În aceste situații și alți ioni (în special Na^+ și Cl^-) migrează dintr-un compartiment hidroosmolar în altul. Întrucît însă acești ioni se găsesc în cantitate mare în spațiul extracelular, migrarea extracelulară a unui procent important din cantitatea aflată în celulă va avea un efect neglijabil asupra concentrației lor plasmatice. Dimpotrivă, concentrația intracelulară (greu accesibilă investigației) va suferi modificări apreciabile, echivalente cu modificarea potasiului în spațiul extracelular.

Un aspect important al metabolismului potasic este dinamica sa vie în organism. Anabolismul și catabolismul determină un bilanț pozitiv și respectiv negativ al potasiului. Homeostazia potasică este influențată nu numai de unele stări patologice, dar și de unele situații fiziologice. Shulka și col. (1483) menționează că astronauții misiunii „Apollo 15", într-o perioadă de 18 zile, au pierdut între 10 și 15% din cantitatea totală de potasiu din organism, probabil ca răspuns la stresul general realizat de imponderabilitate.

2. Cantitatea totală de potasiu și repartiția lui în organism

Tehnicile mai vechi (527, 533, 1062, 1063, 1125, 1127, 1177) au folosit pentru determinarea K^+ total al organismului *metoda diluției* potasiului radioactiv (^{42}K) introdus în organism într-o cantitate cunoscută. Această metodă nu poate fi folosită pentru determinări multiple, repetate (803). Ea a fost înlocuită în ultima vreme prin dozarea radioizotopului natural ^{40}K, emițător de radiații gamma. Determinarea se bazează pe constatarea că acesta apare într-o proporție constantă de 0,0118% din K^+ stabil (458). Cunoscînd cantitatea de ^{40}K prezent, se poate calcula cantitatea totală de potasiu din organism. Întrucît însă cantitatea de ^{40}K existentă la individul normal este de

numai cîteva miimi de microcurie, măsurarea trebuie să fie extrem de precisă, utilizînd o aparatură costisitoare. Avantajele ei majore constau în determinarea foarte rapidă (20 min) și lipsa administrării unei substanțe radioactive folosite în metoda de diluție (452).

Recent, Ellis și col. (480), introducînd într-o formulă principalii factori de variație a potasiului în organism (înălțimea, greutatea, vîrsta și sexul), permit determinarea destul de precisă a K^+ total la indivizii sănătoși. Potasiul previzibil (K_p) determinat prin formula propusă corelează bine cu K^+ total apreciat prin tehnica dozării ^{40}K:

$$K_p = \alpha \times \frac{G}{2} \times I^2, \qquad (41)$$

în care G = greutatea, I = înălțimea, iar α = un factor dependent de sex; pentru bărbați el este de 5,52—0,014 × × vîrsta, iar pentru femei 4,58 — 0,010 × vîrsta.

Pierson, Lin și Phillips (1252), determinînd ^{40}K la un grup mare de indivizi, găsesc că la bărbați cantitatea de K^+ atinge maximum la 20 de ani, cînd valoarea sa se situează la 53,8 mEq per kg corp, ceea ce corespunde pentru un individ de 70 kg la 3766 mEq. Ulterior, cu fiecare an de vîrstă cantitatea de potasiu scade cu 0,26 mEq/kg corp. La femeie cantitatea maximă de K^+ este atinsă la pubertate. Ulterior, paralel cu creșterea proporției de grăsime (săracă în K^+), cantitatea acestui cation scade anual cu 0,23 mEq/kg corp față de valoarea maximă de 47,2 mEq/kg corp.

Întrucît principalul factor de variabilitate al greutății individului este cantitatea de țesut gras, s-a propus calculul conținutului în K^+ al corpului lipsit de grăsime *(lean body)*. Se apreciază că acesta scade de la 20 la 90 de ani, de la 72 la 50 mEq/kg corp la bărbat și de la 60 la 47 m Eq/kg corp la femeie. Folosind tehnica diluției ^{42}K, Forbes și Lewis (533) găsesc o concentrație a potasiului în masa slabă de 68,1 mEq/kg corp, iar Talso și col. (1577) de 64,4 mEq/kg corp.

Pentru majoritatea indivizilor, cantitatea totală a K^+ din organism variază între 3500 mEq (140 g) și 4200 mEq (168 g), reprezentînd 0,25% ± ± 0,10% din greutatea corpului. Trebuie menționat că dacă între indivizii de aceeași vîrstă, sex și adipozitate, potasiul total al corpului poate varia cu ±10%, la aceiași indivizi aflați pe o dietă normală și fără o medicație capabilă să influențeze metabolismul potasiului (tratament diuretic, hormoni suprarenali etc.), fluctuațiile K^+ total al organismului sînt mici chiar în perioade lungi de observație (458).

Aproape întreaga cantitate de K^+ (peste 98%) din organism se găsește intracelular și numai o mică fracțiune de aproape 2% (aproximativ 60 mEq) extracelular (fig. 52). Din aceștia din urmă 14 mEq se găsesc în plasmă, corespunzînd unei potasemii de 3,5 — 4,5 mEq/l. În celule concentrația sa variază mult, între 70 și 400 mEq/l,

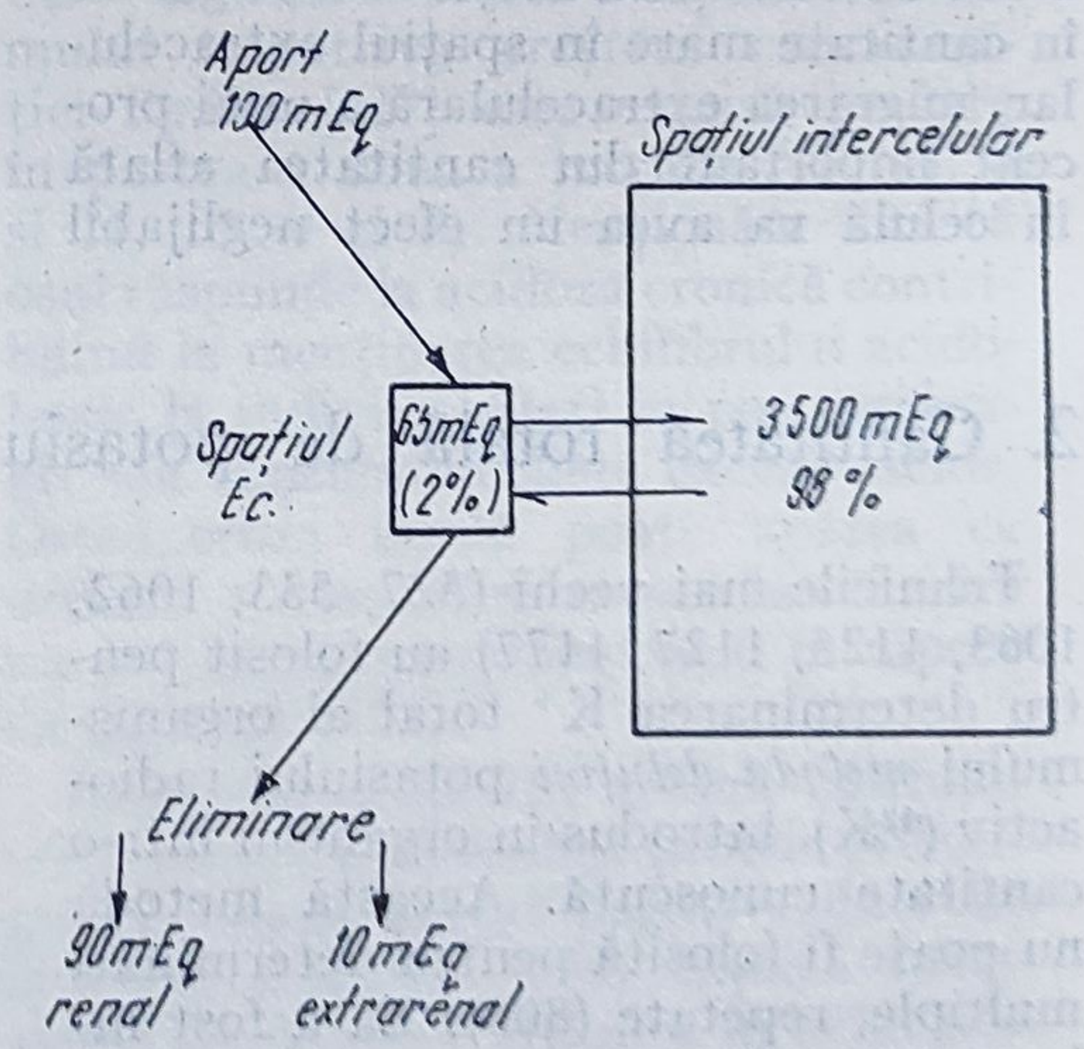


Fig. 52 — *Repartiția potasiului în organism.*

cu o medie de aproximativ 130 mEq/l apă intracelulară, adică de peste 30 de ori mai mare decît extracelular.

Spre deosebire de Na^+, K^+ nu este fixat în oase sau alte structuri necelulare (1252). Pentru acest motiv, Moore şi col. (1127) consideră K^+ ca un bun indicator al masei celulare, deşi concentraţia sa în diferite organe nu este identică (527). Cantitatea de K^+ din muşchi este mai mare (160—170 mEq/l) decît cea din ţesuturile colagenic sau adipos.

Unii autori (39, 416, 1637) consideră mai corectă raportarea K^+ total al organismului în mEq/kg corp, întrucît elimină variaţiile ce decurg din greutatea indivizilor. În adevăr, rapoartele recente (218, 219, 220, 480, 532, 1173, 1174, 1252) includ greutatea ca un parametru important în determinarea K^+ total al organismului.

3. Rolul potasiului în organism

Prin cantitatea sa mare (aproximativ 150 g) K^+ joacă un rol *structural* important, reprezentînd principalul constituent al scheletului osmolar intracelular. Prin sarcina sa pozitivă, potasiul participă la menţinerea electroneutralităţii mediului celular în care majoritatea constituenţilor săi (Cl^-, proteinele, fosfaţii) sînt anionici. Abundenţa sa i.c. sugerează o superioritate biologică a acestui element, legată poate de tendinţa lui de a forma complexe. Acest lucru explică în parte de ce unele structuri enzimatice sînt mai active în soluţiile conţinînd potasiu decît în cele conţinînd sodiu.

Concentraţia mare i.c. a potasiului este asigurată de procesele active consumatoare de energie, care menţin „pompa" ionică prin care Na^+ este eliminat continuu din celulă, iar K^+ menţinut aici într-o concentraţie crescută. Legat de concentraţia sa i.c. mare, trebuie menţionat rolul important pe care-l joacă în procesul de circulaţie al apei între diferitele sectoare hidroosmolare.

Homeostazia potasică este indispensabilă unui *echilibru acidobazic* normal. Astfel, se ştie că pierderile renale sau extrarenale de K^+ care produc o hipopotasemie se asociază cu alcaloză extracelulară însoţită de acidoză i.c. Mecanismul acestor tulburări acidobazice este redat schematic în fig. 53. El are la bază scăderea concentraţiei e.c. a K^+ care va produce o migrare a acestui cation din spaţiul i.c. În locul său, vor pătrunde în celulă — în raport de 2 : 1 — Na^+ şi H^+. Va rezulta o alcaloză e.c. şi o acidoză i.c. Întrucît majoritatea ionilor H^+ ce pătrund în celule sînt tamponaţi de proteine şi moleculele de fosfat organic, pH-ul i.c. va scădea numai cu 2—3 zecimi de unitate. Acumularea i.c. a ionilor H^+ explică urinile acide care apar şi se menţin în perioada de refacere a stocurilor i.c. de K^+; aceasta va forţa scoaterea Na^+ şi ionilor H^+ ce au pătruns în celulă în perioada de constituire a depleţiei potasice.

Un rol important al potasiului în menţinerea homeostaziei acidobazice este legat de efectul său asupra reabsorbţiei renale de HCO_3^-. Încărcarea cu K^+ scade reabsorbţia tubulară de HCO_3^-, în timp ce depleţia de K^+ o creşte. Administrarea de K^+ este necesară şi în acelaşi timp suficientă corectării unei alcaloze metabolice hipopotasemice. Efectul nu mai apare însă dacă concomitent este prezent un stimul puternic al reabsorbţiei tubulare de Na^+ (892).

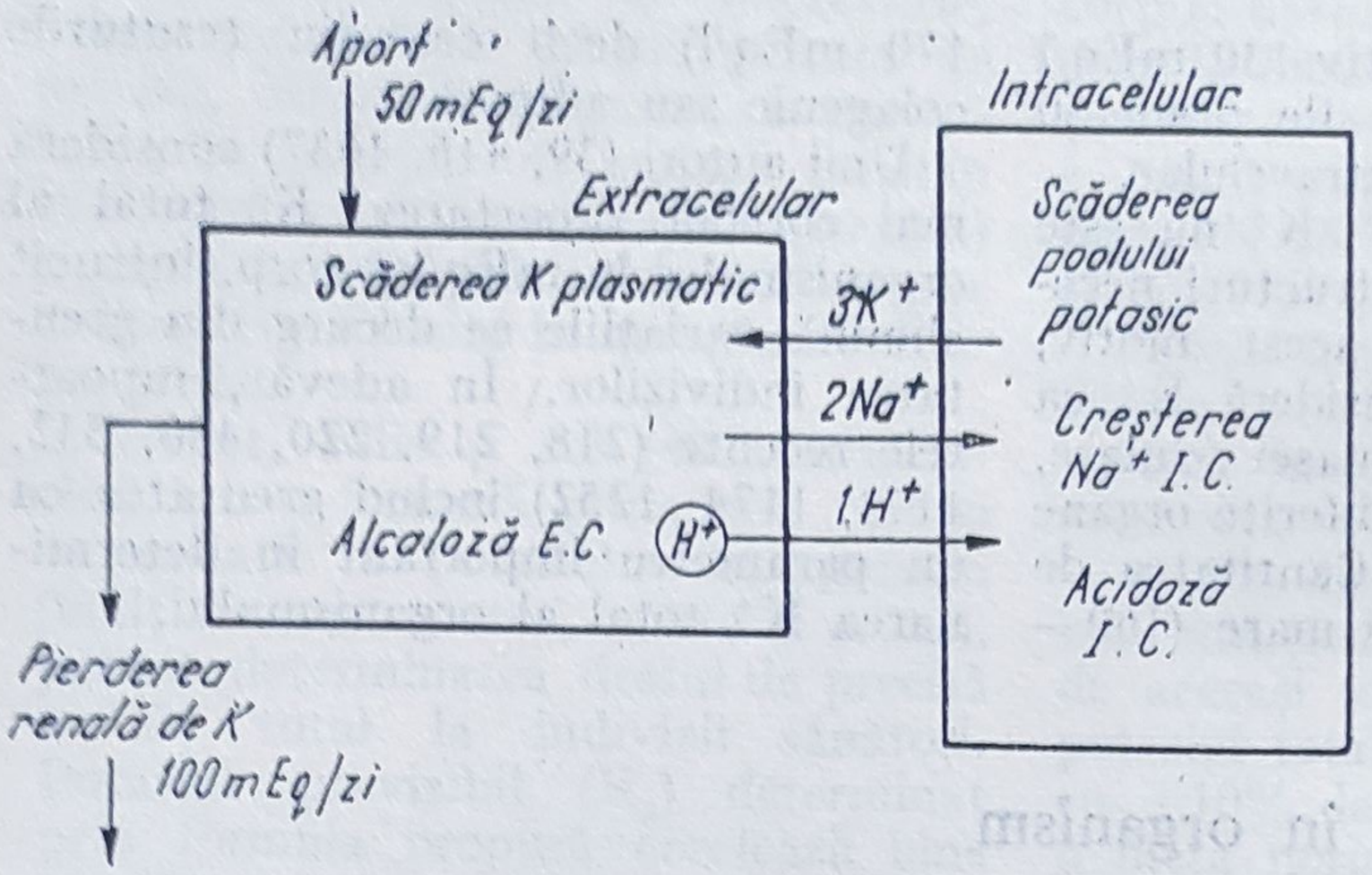


Fig. 53 — *Mecanismul alcalozei metabolice induse de pierderea renală de potasiu.*

O concentrație normală a potasiului în celule și în afara lor și un raport normal cu Na^+ în aceste sectoare hidroosmolare stau la baza procesului *electrogenetic* de care depinde activitatea nervoasă și musculară. Se știe că nervii și mușchii fac parte din țesuturile cele mai sensibile atît la hipo- cît și la hiperpotasemie. După cum vom vedea, parezele sau paraliziile musculare, precum și tulburările de ritm cardiac domină tabloul clinic al bolnavilor prezentînd o creștere sau o scădere marcată a potasiului.

Întrucît potasiul reprezintă principalul cation i.c., procesul de creștere (care înseamnă formarea de celule noi) se însoțește de o retenție de K^+. Fiecare gram de N proteic care intră în structura celulei presupune încorporarea a 3 mMol K^+ (671). De asemenea, sinteza hepatică sau musculară de glicogen (principala rezervă glucidică din organism) necesită încorporarea unei cantități de 0,36 mMol K^+/g glicogen format.

Potasiul participă în procesul de reglare a sintezei multor hormoni. O creștere fiziologică a K^+ stimulează secreția de insulină (431, 614, 636, 726, 1411), de glucagon (1411), sinteza de catecolamine (1498), de aldosteron (403, 561) și de STH (431).

Rolul potasiului în reglarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron este complex și în multe privințe contradictoriu (863, 905, 1642, 1647, 1651). Astfel, deși K^+ și angiotensina pot stimula secreția de aldosteron, potasiul poate inhiba atît sinteza (525), cît și eliberarea de renină printr-un mecanism intrarenal direct. Astfel, un stimul presupus al secreției de aldosteron (potasiul) inhibă alt stimul presupus al aldosteronului (renina).

4. Bilanțul potasiului în organism

La un individ normal, aflat pe o dietă obișnuită, bilanțul potasiului este echilibrat, prin aceasta înțelegîndu-se că eliminările sînt egale cu aportul.

Aportul de potasiu este asigurat de cantitățile existente în alimente. O dietă mixtă conține 2—7 g K^+ (50—150 mEq K^+), cantitate echivalentă

cu 5,7—11,1 g KCl. Cantități mari se găsesc în carne, viscere, legume și fructe (138). Deosebit de bogate în K^+ sînt sucurile de legume (sucul de roșii conține 81,5 mEq/l), precum și cele de fructe (sucul de ananas: 56,6 mEq/l; sucul de portocale: 50 mEq/l; de grapefruit: 58,5 mEq/l; de mere: 32,5 mEq/l; de struguri: 32,5 mEq/l etc.). Bananele conțin aproximativ 100 mEq/kg pulpă, pepenii galbeni, caisele, piersicile aproximativ 75 mEq/kg pulpă; cartofii conțin 140 mEq/kg, pătrunjelul rădăcină 225 mEq/kg, spanacul 175 mEq/kg, țelina 80 mEq/kg, morcovii 55 mEq/kg etc.

Absorbția digestivă a potasiului, care are loc la nivelul intestinului, prezintă trei caracteristici: este apreciabilă (80—90% din cantitatea ingerată), eficientă (are loc chiar și la cantități mici ingerate) și rapidă (în 25 min, jumătate de K^+ ingerat trece bariera intestinală). Datorită acestor caracteristici suplimentările de potasiu pot fi făcute ușor folosind calea orală.

Eliminarea de potasiu (aproximativ 50—100 mEq/zi) se face în cea mai mare parte (80—95%) pe cale renală. Un procent mai mic se elimină pe cale digestivă (4—16%) sau cutanată (1—4%). Spre deosebire de Na^+, a cărui eliminare urinară poate să scadă rapid pînă la dispariție (în condiții de depleție sodică), potasiul prezintă o eliminare obligatorie de 30—40 mEq/zi. Adaptarea renală la un aport foarte scăzut de K^+ are loc în 10—14 zile, perioadă în care eliminările pot să ajungă pînă la 4—5 mEq/zi.

Din cei aproximativ 800 mEq de K^+ filtrați în glomeruli în 24 h (fig. 54), întreaga cantitate (sau cel puțin 95% din ea) este reabsorbită activ în tubul proximal și ansa lui Henle, împotriva unui gradient tub-lumen mic de 0,8 : 1 (592, 1014). Se presupune (179, 181, 1429) că întreaga sau aproape întreaga cantitate de K^+ eliminată prin urină este rezultatul secreției care are loc în tubul distal, în cadrul schimburilor ionice (eliminare de K^+ și/ori H^+ în schimbul reabsorbției de Na^+).

Încărcarea cronică cu K^+ duce la creșterea marcată a eliminărilor urinare, depășind cantitatea filtrată glomerular. Aceasta presupune creșterea secreției de K^+ în tubul distal și în canalele colectoare (487, 1382). Capa-

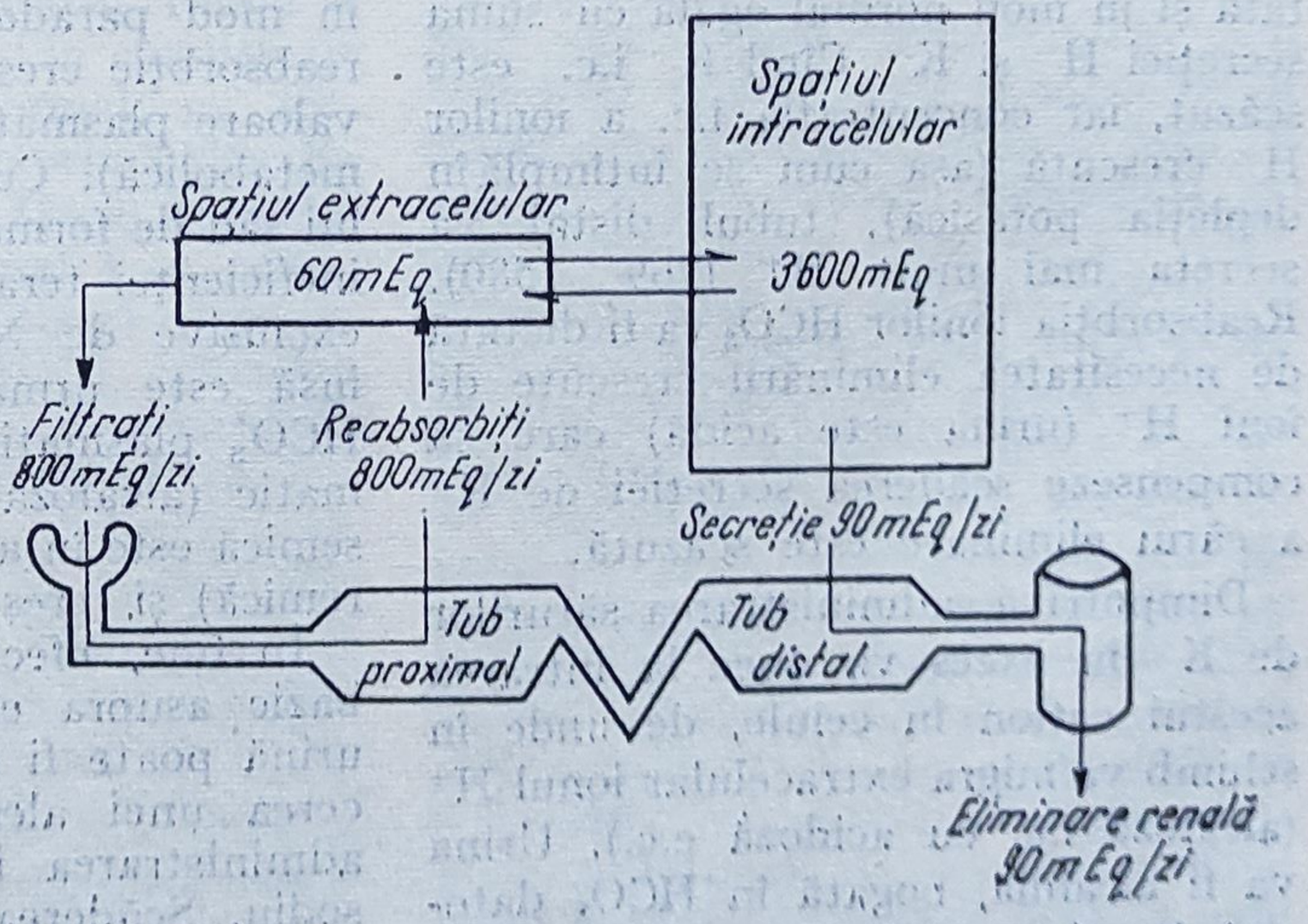


Fig. 54 — *Eliminările urinare de potasiu.*

citatea maximă de eliminare este atinsă în cîteva zile. Adaptarea eliminărilor de K^+ este legată de creșterea activității Na-K-ATP-azei predominent în medulară și papilă, dar și în cortex. Este probabil, deci, că aceste modificări au loc în tubul distal, fiind marcate în canalele colectoare (487). Na-K-ATP-aza este localizată pe membrana plasmatică peritubulară. O creștere a pompei Na-K pe această față a celulei va tinde să crească concentrația K^+ în celulele situate către lumenul tubular, facilitînd astfel trecerea K^+ în urină, de-a lungul gradientului electrochimic celulă-lumen creat. În condiții de depleție potasică importantă, concentrația i.c. (inclusiv în celulele tubulare) scade. În timp ce reabsorbția proximală persistă, secreția distală scade, astfel încît cantitatea de potasiu ce apare în urină diminuează (1262).

Controlul eliminărilor renale de K^+ este făcut de către aldosteron care la nivelul tubului distal crește reabsorbția de Na^+ în schimbul eliminării în tub a K^+. O creștere mică a K^+ plasmatic cu numai 0,2 mEq/l este suficientă pentru a stimula secreția de aldosteron (1431). Creșterea secreției de aldosteron prin administrare i.v. sau orală de K^+ va declanșa o kaliureză avînd ca rezultat final restabilirea potasemiei la valorile bazale. În momentul în care potasemia a revenit la normal, secreția de aldosteron scade iar kaliuria încetează (905).

5. Relația eliminării potasiului cu echilibrul acidobazic

Secreția distală de K^+ are loc paralel cu secreția ionilor H^+ care participă în homeostazia acidobazică. Ionii de K^+ și cei de H^+ sînt secretați în tub în schimbul ionului Na^+ reabsorbit. Capacitatea acestui sistem este limitată și în mod normal egală cu suma secreției H^+ și K^+. Cînd K^+ i.c. este scăzut, iar concentrația i.c. a ionilor H^+ crescută (așa cum se întîmplă în depleția potasică), tubul distal va secreta mai mult H^+ (769, 1580). Reabsorbția ionilor HCO_3^- va fi dictată de necesitatea eliminării crescute de ioni H^+ (urina este acidă) care să compenseze scăderea secreției de K^+ a cărui eliminare este scăzută.

Dimpotrivă, administrarea sărurilor de K^+ în exces va duce la intrarea acestui cation în celule, de unde în schimb va migra extracelular ionul H^+ (alcaloză i.c. cu acidoză e.c.). Urina va fi alcalină, bogată în HCO_3^- datorită lipsei ionului H^+ care însoțește reabsorbția bicarbonatului. Invers, în depleția de K^+, datorită migrării i.c. a ionului H^+ se va realiza o acidoză i.c. și o alcaloză e.c. Disponibilitatea ionilor H^+ în celulele tubulare va condiționa eliminarea unei urini acide care, în mod paradoxal, se va însoți de o reabsorbție crescută de HCO_3^- a cărui valoare plasmatică va crește (alcaloză metabolică). Cunoașterea mecanismului său de formare permite înțelegerea ineficienței terapeutice a administrării exclusive de NaCl. Depleția potasică însă este urmată rapid de scăderea HCO_3^- plasmatic, creșterea Cl^- plasmatic (alcaloza metabolică hipopotasemică este în același timp și hipocloremică) și creșterea pH-ului urinar.

În fine, efectul echilibrului acidobazic asupra eliminării potasiului în urină poate fi demonstrat prin inducerea unei alcaloze metabolice prin administrarea i.v. de bicarbonat de sodiu. Scăderea concentrației ionului H^+ în celulele tubulare va condiționa

citatea maximă de eliminare este atinsă în cîteva zile. Adaptarea eliminărilor de K^+ este legată de creșterea activității Na-K-ATP-azei predominent în medulară și papilă, dar și în cortex. Este probabil, deci, că aceste modificări au loc în tubul distal, fiind marcate în canalele colectoare (487). Na-K-ATP-aza este localizată pe membrana plasmatică peritubulară. O creștere a pompei Na-K pe această față a celulei va tinde să crească concentrația K^+ în celulele situate către lumenul tubular, facilitînd astfel trecerea K^+ în urină, de-a lungul gradientului electrochimic celulă-lumen creat. În condiții de depleție potasică importantă, concentrația i.c. (inclusiv în celulele tubulare) scade. În timp ce reabsorbția proximală persistă, secreția distală scade, astfel încît cantitatea de potasiu ce apare în urină diminuează (1262).

Controlul eliminărilor renale de K^+ este făcut de către aldosteron care la nivelul tubului distal crește reabsorbția de Na^+ în schimbul eliminării în tub a K^+. O creștere mică a K^+ plasmatic cu numai 0,2 mEq/l este suficientă pentru a stimula secreția de aldosteron (1431). Creșterea secreției de aldosteron prin administrare i.v. sau orală de K^+ va declanșa o kaliureză avînd ca rezultat final restabilirea potasemiei la valorile bazale. În momentul în care potasemia a revenit la normal, secreția de aldosteron scade iar kaliuria încetează (905).

5. Relația eliminării potasiului cu echilibrul acidobazic

Secreția distală de K^+ are loc paralel cu secreția ionilor H^+ care participă în homeostazia acidobazică. Ionii de K^+ și cei de H^+ sînt secretați în tub în schimbul ionului Na^+ reabsorbit. Capacitatea acestui sistem este limitată și în mod normal egală cu suma secreției H^+ și K^+. Cînd K^+ i.c. este scăzut, iar concentrația i.c. a ionilor H^+ crescută (așa cum se întîmplă în depleția potasică), tubul distal va secreta mai mult H^+ (769, 1580). Reabsorbția ionilor HCO_3^- va fi dictată de necesitatea eliminării crescute de ioni H^+ (urina este acidă) care să compenseze scăderea secreției de K^+ a cărui eliminare este scăzută.

Dimpotrivă, administrarea sărurilor de K^+ în exces va duce la intrarea acestui cation în celule, de unde în schimb va migra extracelular ionul H^+ (alcaloză i.c. cu acidoză e.c.). Urina va fi alcalină, bogată în HCO_3^- datorită lipsei ionului H^+ care însoțește reabsorbția bicarbonatului. Invers, în depleția de K^+, datorită migrării i.c. a ionului H^+ se va realiza o acidoză i.c. și o alcaloză e.c. Disponibilitatea ionilor H^+ în celulele tubulare va condiționa eliminarea unei urini acide care, în mod paradoxal, se va însoți de o reabsorbție crescută de HCO_3^- a cărui valoare plasmatică va crește (alcaloză metabolică). Cunoașterea mecanismului său de formare permite înțelegerea ineficienței terapeutice a administrării exclusive de NaCl. Depleția potasică însă este urmată rapid de scăderea HCO_3^- plasmatic, creșterea Cl^- plasmatic (alcaloza metabolică hipopotasemică este în același timp și hipocloremică) și creșterea pH-ului urinar.

În fine, efectul echilibrului acidobazic asupra eliminării potasiului în urină poate fi demonstrat prin inducerea unei alcaloze metabolice prin administrarea i.v. de bicarbonat de sodiu. Scăderea concentrației ionului H^+ în celulele tubulare va condiționa

creşterea compensatorie a secreţiei de K^+. Acelaşi efect asupra eliminărilor de K^+ îl are şi alcaloza respiratorie (hiperventilaţia voluntară) în cursul căreia eliminarea de K^+ creşte cu 87—266 μEq/min (671).

6. Concentraţia plasmatică a potasiului în raport cu echilibrul acidobazic

Deşi există încă discuţii privind valoarea normală a potasemiei, cînd recoltarea şi determinarea sa se fac cu precauţiile necesare (evitarea contracţiilor musculare, centrifugarea sîngelui la scurt timp după recoltare pentru a evita difuzarea K^+ din hematii, evitarea hemolizei), media valorilor se situează, după Rougier şi col. (1387), în jurul cifrei de 3,6 mEq/l (3,7 mEq/l pentru bărbaţi, 3,3 mEq/l pentru femei). Limitele largi ale variaţiei normale ale potasemiei pot fi apreciate între 3 şi 5 mEq/l, iar limitele strînse între 3,5 şi 4,5 mEq/l (776).

O problemă importantă de care trebuie să se ţină seamă atunci cînd se apreciază valoarea potasiului plasmatic este aceea a raportului pe care acesta îl are cu cantitatea totală a K^+ din organism. Chiar în condiţii de echilibru acidobazic normal, nu totdeauna K^+ plasmatic exprimă situaţia stocurilor intracelulare. Dacă, de exemplu, unui individ normal i se perfuzează glucoză 10%, K^+ plasmatic poate să scadă pînă la 2 mEq/l, datorită pătrunderii i.c. crescute, deşi în celulă nu există nici un deficit al acestui cation (1262). Evident, potasiul plasmatic este mult mai labil decît K^+ total al organismului. Este bine de ştiut deci că potasemia se poate modifica cu ±2 mEq/l fără nici o modificare a cantităţii totale a potasiului din organism (1445). Totuşi, Edmonds şi Jasani (458) apreciază că o scădere constantă a K^+ plasmatic cu 1 mEq/l exprimă un deficit în K^+ total al organismului de aproximativ 20%.

Unul din factorii importanţi de care depinde concentraţia K^+ plasmatic este pH-ul sanguin. Astfel, în alcaloză (fie metabolică, fie respiratorie) potasemia tinde să scadă; dimpotrivă, în acidoză potasemia tinde să crească (264, 472, 589, 1258, 1360, 1569). În experienţe pe animale, Simmons şi Avedon (1499) au arătat că variaţiile potasemiei sînt strîns legate de pH-ul mediului extracelular. Creşterea sau scăderea pH-ului cu 0,1 unitate produc scăderea şi respectiv creşterea potasiului plasmatic cu 0,5 mEq/l. La om, variaţia potasemiei în raport cu pH-ul a fost apreciată la 1—1,5 mEq/l (264) sau la 1—1,2 mEq/l (1128) pentru 0,1 unitate de pH. Deşi variaţiile potasemiei în raport cu pH-ul sanguin sînt legate de ieşirea K^+ din celulă (în acidoză) sau intrarea lui în celulă (în alcaloză), trebuie avut în vedere că o acidoză extrarenală inhibă eliminarea renală de K^+ (437, 1492), în timp ce alcaloza extracelulară, atît respiratorie (288, 1492, 1539), cît şi metabolică (269, 741) stimulează eliminarea renală de K^+ (850). Totuşi, nu totdeauna modificările pH-ului arterial au efect evident asupra concentraţiei extracelulare a K^+. În alcaloza respiratorie prin hiperventilaţie (255) ori în acidoza respiratorie produsă prin inhalarea de aer îmbogăţit cu CO_2 (306), concentraţia K^+ plasmatic poate fi normală. Atunci cînd o variaţie a potasemiei poate fi pusă în legătură cu modificarea echilibrului acido-

creșterea compensatorie a secreției de K^+. Același efect asupra eliminărilor de K^+ îl are și alcaloza respiratorie (hiperventilația voluntară) în cursul căreia eliminarea de K^+ crește cu 87—266 μEq/min (671).

6. Concentrația plasmatică a potasiului în raport cu echilibrul acidobazic

Deși există încă discuții privind valoarea normală a potasemiei, cînd recoltarea și determinarea sa se fac cu precauțiile necesare (evitarea contracțiilor musculare, centrifugarea sîngelui la scurt timp după recoltare pentru a evita difuzarea K^+ din hematii, evitarea hemolizei), media valorilor se situează, după Rougier și col. (1387), în jurul cifrei de 3,6 mEq/l (3,7 mEq/l pentru bărbați, 3,3 mEq/l pentru femei). Limitele largi ale variației normale ale potasemiei pot fi apreciate între 3 și 5 mEq/l, iar limitele strînse între 3,5 și 4,5 mEq/l (776).

O problemă importantă de care trebuie să se țină seamă atunci cînd se apreciază valoarea potasiului plasmatic este aceea a raportului pe care acesta îl are cu cantitatea totală a K^+ din organism. Chiar în condiții de echilibru acidobazic normal, nu totdeauna K^+ plasmatic exprimă situația stocurilor intracelulare. Dacă, de exemplu, unui individ normal i se perfuzează glucoză 10%, K^+ plasmatic poate să scadă pînă la 2 mEq/l, datorită pătrunderii i.c. crescute, deși în celulă nu există nici un deficit al acestui cation (1262). Evident, potasiul plasmatic este mult mai labil decît K^+ total al organismului. Este bine de știut deci că potasemia se poate modifica cu ± 2 mEq/l fără nici o modificare a cantității totale a potasiului din organism (1445). Totuși, Edmonds și Jasani (458) apreciază că o scădere constantă a K^+ plasmatic cu 1 mEq/l exprimă un deficit în K^+ total al organismului de aproximativ 20%.

Unul din factorii importanți de care depinde concentrația K^+ plasmatic este pH-ul sanguin. Astfel, în alcaloză (fie metabolică, fie respiratorie) potasemia tinde să scadă; dimpotrivă, în acidoză potasemia tinde să crească (264, 472, 589, 1258, 1360, 1569). În experiențe pe animale, Simmons și Avedon (1499) au arătat că variațiile potasemiei sînt strîns legate de pH-ul mediului extracelular. Creșterea sau scăderea pH-ului cu 0,1 unitate produc scăderea și respectiv creșterea potasiului plasmatic cu 0,5 mEq/l. La om, variația potasemiei în raport cu pH-ul a fost apreciată la 1—1,5 mEq/l (264) sau la 1—1,2 mEq/l (1128) pentru 0,1 unitate de pH. Deși variațiile potasemiei în raport cu pH-ul sanguin sînt legate de ieșirea K^+ din celulă (în acidoză) sau intrarea lui în celulă (în alcaloză), trebuie avut în vedere că o acidoză extrarenală inhibă eliminarea renală de K^+ (437, 1492), în timp ce alcaloza extracelulară, atît respiratorie (288, 1492, 1539), cît și metabolică (269, 741) stimulează eliminarea renală de K^+ (850). Totuși, nu totdeauna modificările pH-ului arterial au efect evident asupra concentrației extracelulare a K^+. În alcaloza respiratorie prin hiperventilație (255) ori în acidoza respiratorie produsă prin inhalarea de aer îmbogățit cu CO_2 (306), concentrația K^+ plasmatic poate fi normală. Atunci cînd o variație a potasemiei poate fi pusă în legătură cu modificarea echilibrului acido-

bazic, aceasta apare independent de excesul sau deficitul K^+ total al organismului (950). Exemplul cel mai tipic este hiperpotasemia întîlnită în cetoacidozele diabetice (22, 150, 233, 338, 685, 776, 1092). Deşi deficitul total de K^+ în aceste situaţii se situează în raport cu profunzimea cetoacidozei între 100 şi 1000 mEq (776), în mai mult de jumătate din cazuri valoarea iniţială a K^+ plasmatic depăşeşte 4,5 mEq/l, trecînd uneori de 6 şi chiar 7 mEq/l (776). Acest lucru se datoreşte nu numai acidozei marcate (269, 776, 1128), dar şi deshidratării intense (152), hipercatabolismului proteic endogen prin care distrucţia a 1 kg de ţesut muscular eliberează 120 mEq K^+, şi scăderii eliminărilor renale (152, 776, 1092) (fig. 55). Totuşi, faţă de valoarea potasemiei (care ar fi de aşteptat să apară în raport cu gradul acidozei metabolice existente), calculată conform cu indicaţiile unor autori (269, 1207, 1228), redate în fig. 56 prin dreapta A, în cetoacidoza diabetică, curba de regresie capătă o înclinaţie particulară (curba B), tocmai datorită scăderii marcate a cantităţii totale a K^+ din organism. După cum se observă, în cetoacidoza diabetică, la o scădere similară de pH, tendinţa către hipopotasemie este mai puţin netă.

Mecanismul prin care creşterea sau scăderea ionilor H^+ influenţează potasemia este legat de schimburile ionice care au loc între sectorul i.c. şi cel e.c. Se ştie că mai mult de 85% din capacitatea tampon totală a organismului (apreciată la aproximativ 1000 mEq) este legată de sistemele existente intracelular. Evident, în creşterea extracelulară a concentraţiei ionilor H^+ vor apărea o serie de schimburi ionice cu spaţiul i.c. (1176, 1435). Aceste schimburi electrolitice au fost evidenţiate în numeroase ţesuturi (288, 388, 465, 589, 1258, 1608). Datorită pătrunderii i.c. a ionilor H^+ aflaţi în exces în spaţiul e.c., un cation va ieşi din celulă. Întrucît principalul cation disponibil i.c. este K^+, trecerea extracelulară a unui mic procent din cantitatea aflată în celule va avea un efect deosebit de important asupra concentraţiei extracelulare a K^+. Dublarea cantităţii de K^+ din spaţiul e.c.

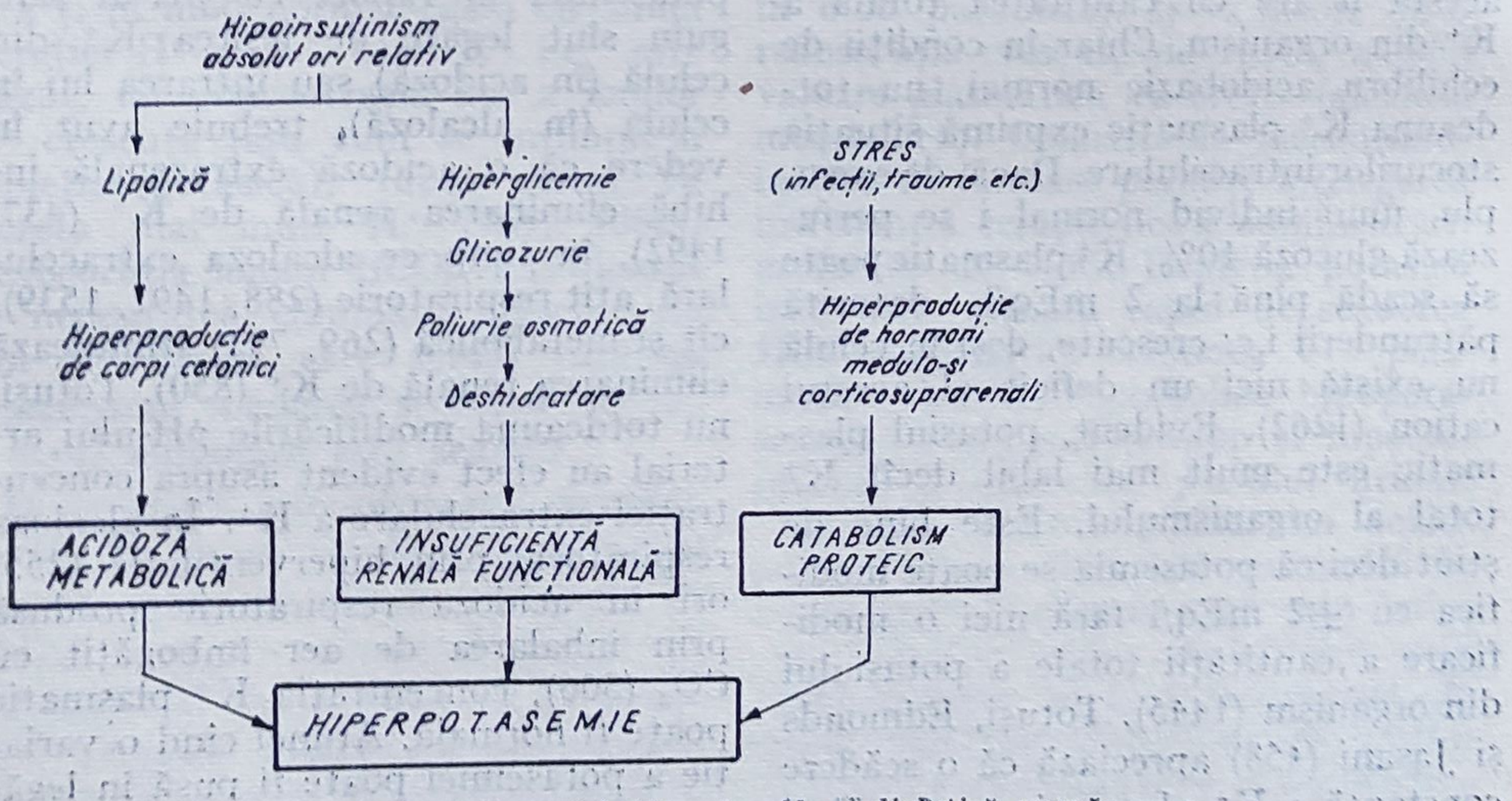


Fig. 55 — *Mecanismul hiperpotasemiei din cetoacidoza diabetică severă.*

bazic, aceasta apare independent de excesul sau deficitul K^+ total al organismului (950). Exemplul cel mai tipic este hiperpotasemia întîlnită în cetoacidozele diabetice (22, 150, 233, 338, 685, 776, 1092). Deşi deficitul total de K^+ în aceste situaţii se situează în raport cu profunzimea cetoacidozei între 100 şi 1000 mEq (776), în mai mult de jumătate din cazuri valoarea iniţială a K^+ plasmatic depăşeşte 4,5 mEq/l, trecînd uneori de 6 şi chiar 7 mEq/l (776). Acest lucru se datoreşte nu numai acidozei marcate (269, 776, 1128), dar şi deshidratării intense (152), hipercatabolismului proteic endogen prin care distrucţia a 1 kg de ţesut muscular eliberează 120 mEq K^+, şi scăderii eliminărilor renale (152, 776, 1092) (fig. 55). Totuşi, faţă de valoarea potasemiei (care ar fi de aşteptat să apară în raport cu gradul acidozei metabolice existente), calculată conform cu indicaţiile unor autori (269, 1207, 1228), redate în fig. 56 prin dreapta A, în cetoacidoza diabetică, curba de regresie capătă o înclinaţie particulară (curba B), tocmai datorită scăderii marcate a cantităţii totale a K^+ din organism. După cum se observă, în cetoacidoza diabetică, la o scădere similară de pH, tendinţa către hipopotasemie este mai puţin netă.

Mecanismul prin care creşterea sau scăderea ionilor H^+ influenţează potasemia este legat de schimburile ionice care au loc între sectorul i.c. şi cel e.c. Se ştie că mai mult de 85% din capacitatea tampon totală a organismului (apreciată la aproximativ 1000 mEq) este legată de sistemele existente intracelular. Evident, în creşterea extracelulară a concentraţiei ionilor H^+ vor apărea o serie de schimburi ionice cu spaţiul i.c. (1176, 1435). Aceste schimburi electrolitice au fost evidenţiate în numeroase ţesuturi (288, 388, 465, 589, 1258, 1608). Datorită pătrunderii i.c. a ionilor H^+ aflaţi în exces în spaţiul e.c., un cation va ieşi din celulă. Întrucît principalul cation disponibil i.c. este K^+, trecerea extracelulară a unui mic procent din cantitatea aflată în celule va avea un efect deosebit de important asupra concentraţiei extracelulare a K^+. Dublarea cantităţii de K^+ din spaţiul e.c.

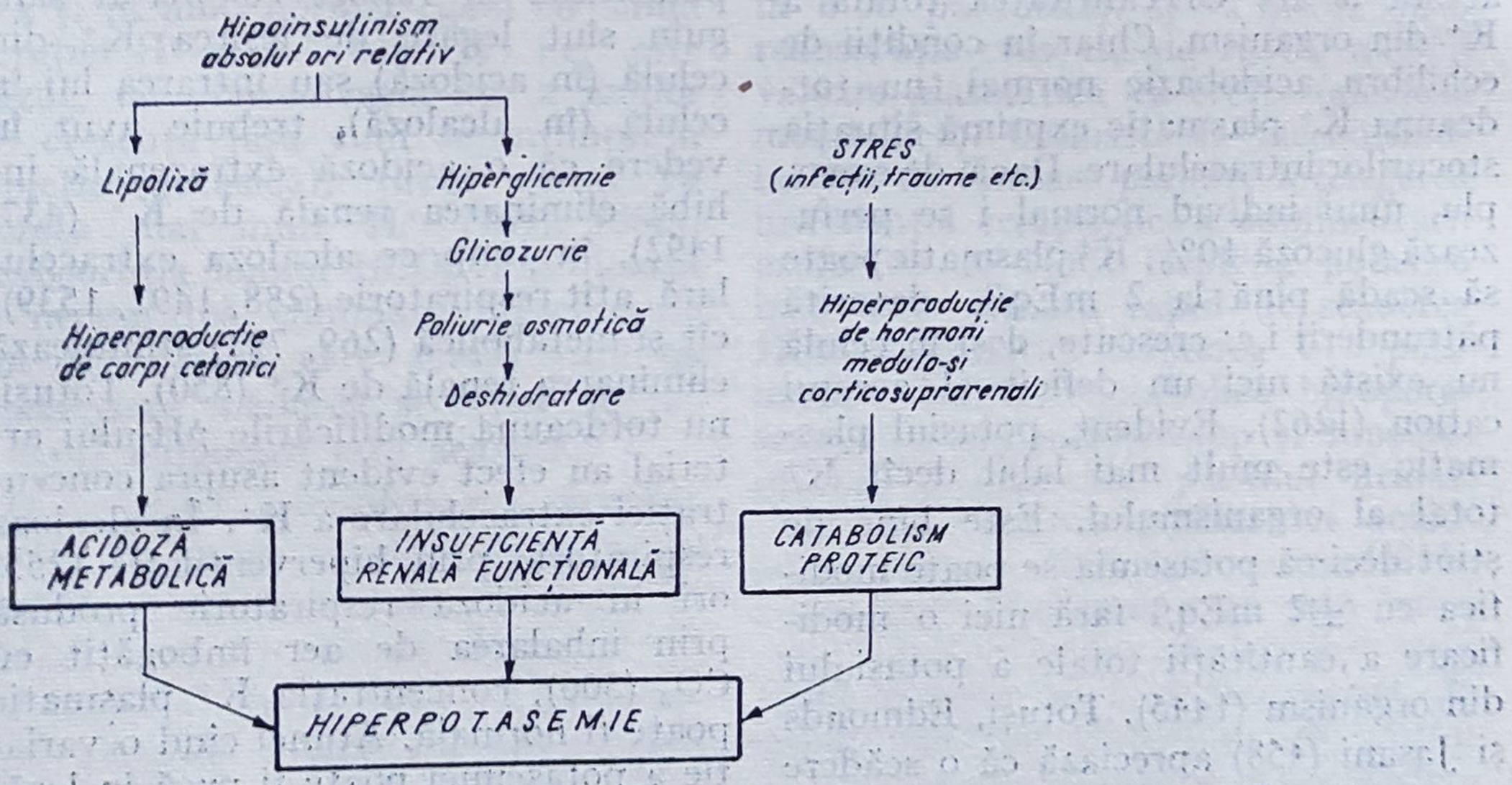


Fig. 55 — *Mecanismul hiperpotasemiei din cetoacidoza diabetică severă.*

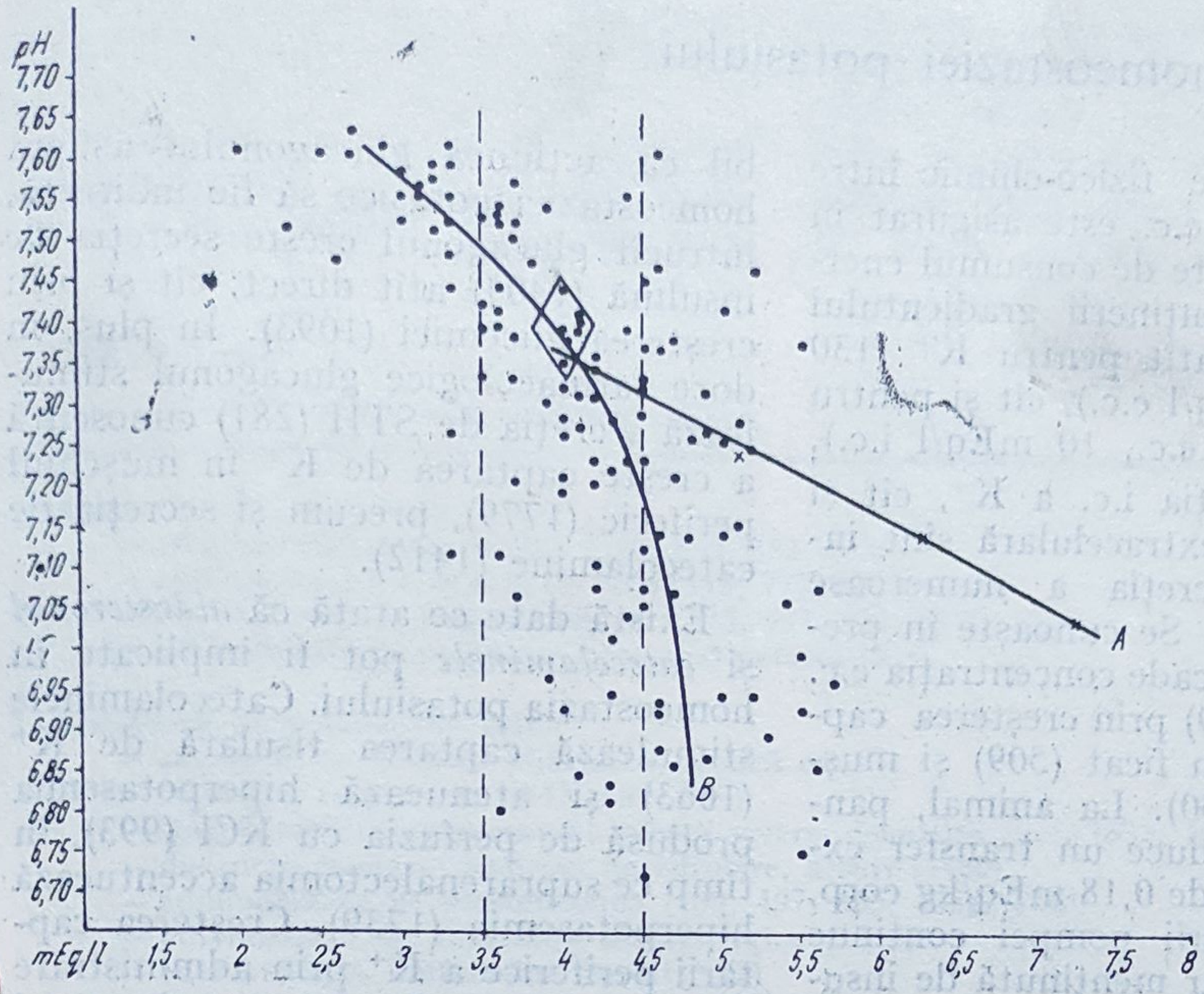


Fig. 56 — *Curba de regresie a relației pH — potasemie în cetoacidoza diabetică (B), comparativ cu relația deaușă calculînd creșterea concentrației K^+ extracelular cu 1,2 mEq/l, pentru scăderea pH-ului cu 0,1 unitate (A).*

(de la 60 la 120 mEq) va dubla concentrația plasmatică a K^+ de la 5 la 10 mEq/l, concentrație suficient de mare pentru a produce moartea (1262). În același timp, cei 60 mEq ioni K^+ ieșiți din celulă reprezintă mai puțin de 1,5% din cei aproximativ 3500 mEq aflați în acest sector. Același raționament fiziopatologic trebuie aplicat și pentru situația în care concentrația ionilor H^+ din spațiul extracelular scade (alcaloză). Ieșirea ionilor H^+ din celulă va fi urmată de intrarea compensatorie a ionului K^+ provenit din spațiul extracelular. Datorită volumului mare al spațiului i.c., o modificare mică a concentrației ionilor H^+ va fi urmată de o scădere importantă a K^+ extracelular, chiar în absența oricărui deficit al acestui cation (fig. 57).

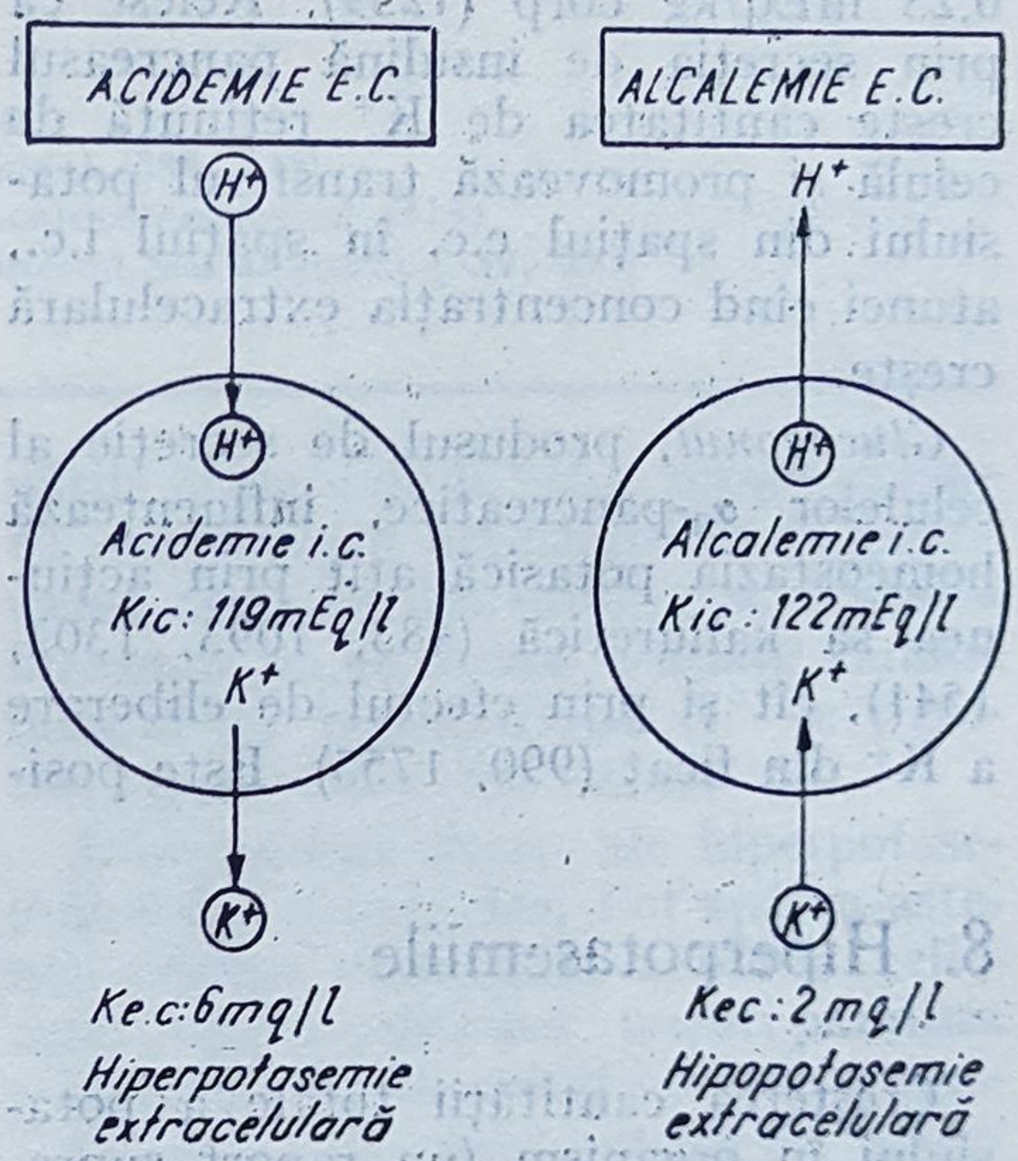


Fig. 57 — *Schimburile ionice $H^+ - K^+$ ce au loc prin modificarea concentrației extracelulare a ionilor H^+.*

7. Controlul homeostaziei potasiului

Echilibrul ionic fizico-chimic între sectoarele i.c. și e.c. este asigurat în cea mai mare parte de consumul energetic necesar menținerii gradientului de concentrație atît pentru K^+ (130 mEq/l i.c., 4 mEq/l e.c.), cît și pentru Na^+ (140 mEq/l e.c., 10 mEq/l i.c.).

Atît concentrația i.c. a K^+, cît și concentrația sa extracelulară sînt influențate de secreția a numeroase glande endocrine. Se cunoaște în prezent că *insulina* scade concentrația e.c. a potasiului (1239) prin creșterea captării cationului în ficat (509) și mușchiul scheletic (50). La animal, pancreatectomia produce un transfer extracelular de K^+ de 0,18 mEq/kg corp, datorită suprimării pompei continue de K^+ intracelular menținută de insulină. În aceste condiții, trecerea intracelulară a potasiului după încărcarea acută cu acest cation scade cantitatea de K^+ care poate pătrunde i.c. cu 0,23 mEq/kg corp (1239). Reiese că prin secreția de insulină pancreasul crește cantitatea de K^+ reținută de celulă și promovează transferul potasiului din spațiul e.c. în spațiul i.c., atunci cînd concentrația extracelulară crește.

Glucagonul, produsul de secreție al celulelor α_2-pancreatice, influențează homeostazia potasică atît prin acțiunea sa kaliuretică (483, 1093, 1302, 1541), cît și prin efectul de eliberare a K^+ din ficat (990, 1755). Este posibil ca acțiunea glucagonului asupra homeostaziei potasice să fie indirectă, întrucît glucagonul crește secreția de insulină (1404) atît direct, cît și prin creșterea glicemiei (1093). În plus, în doze farmacologice glucagonul stimulează secreția de STH (281) cunoscută a crește captarea de K^+ în mușchiul periferic (1779), precum și secreția de catecolamine (1412).

Există date ce arată că *aldosteronul* și *catecolaminele* pot fi implicate în homeostazia potasiului. Catecolaminele stimulează captarea tisulară de K^+ (1663) și atenuează hiperpotasemia produsă de perfuzia cu KCl (993), în timp ce suprarenalectomia accentuează hiperpotasemia (1739). Creșterea captării periferice a K^+ prin administrare de aldosteron se datorește unei acțiuni extrarenale (33). Astfel, hiperpotasemia stimulează secreția de aldosteron (403, 561, 905), care la rîndul său scade concentrația sa plasmatică prin creșterea captării tisulare (33).

Se cunoaște că mecanismul renal de reglare a potasiului (1718) este dependent de capacitatea maximă de eliminare urinară, apreciată la 35—40 mEq K^+/h (832). Pentru acest motiv, în încărcările potasice extracelulare acute, de origine exogenă sau endogenă (hemolize, distrucții tisulare), mecanismul extrarenal de reglare a homeostaziei potasice este deosebit de important (33, 725).

8. Hiperpotasemiile

Creșterea cantității totale a potasiului în organism (un raport supraunitar între K actual/K previzibil) se întîlnește rar (480). Ea a fost raportată în sindromul Turner, în boala Parkinson, acromegalie și boala Paget (480). Hiperpotasemia (creșterea concentrației plasmatice a potasiului peste 5,5 mEq/l) poate apărea fie printr-un aport exogen excesiv și rapid, fie

prin eliberarea crescută a K^+ din celule sau prin scăderea eliminărilor renale (tabelul XVIII).

Trebuie avut în vedere faptul că hiperpotasemia poate să apară prin asocierea unei insuficiențe de eliminare în raport cu un aport numai moderat crescut. De exemplu, în insuficiența renală cronică, rinichiul poate funcționa aproape de capacitatea sa maximă de eliminare a potasiului (615). În aceste cazuri, un aport crescut

TABELUL XVIII

Clasificarea etiopatogenetică a hiperpotasemiilor

1. Aport excesiv de potasiu
   - administrare orală de KCl (148, 815, 832, 1036)
   - administrare i.v. rapidă de KCl (313, 777, 1725)
   - administrare de sînge conservat (225, 491, 723, 1077, 1224)
   - administrare de preparate conținînd potasiu (917)

2. Eliberarea de potasiu din celule
   - acidozele metabolice (diabetică, lactică etc.)
   - acidozele respiratorii (847, 899, 999)
   - stări catabolice importante: infecții severe, denutriții acute (671, 1430)
   - distrucții tisulare: sindrom de zdrobire, arsuri (1430)
   - administrarea de succinilcolină (109, 197, 455, 1384, 1740)
   - administrare de substanțe α-adrenergice (1610)
   - chemoterapia limfomului Burkitt (72)
   - liza rapidă a celulelor leucemice (512)
   - hemolize (917, 1430)
   - efort intens (847)
   - unele intervenții chirurgicale (1727)
   - hipoxia severă (1118)

3. Scăderea eliminărilor renale
   - insuficiența renală acută (1290, 1431)
   - insuficiența renală funcțională (1092, 1290)
   - insuficiența renală cronică în stadiu terminal (584, 615)
   - insuficiența corticosuprarenală (491), hipoaldosteronismul (414)
   - tratament diuretic cu spirolactone, triamteren sau amilorid (339, 653)
   - depleția sodică (1431)

poate duce rapid la hiperpotasemie (655). Este bine de știut că sîngele conservat timp de o săptămînă conține 30 mEq K^+/l, iar penicilina G-1,7 mEq K^+ la 1 milion unități. Menționăm că multe din sărurile „de regim" conțin cantități mici de Na^+, dar mari de K^+ (1036, 1224).

Stările catabolice intense sau distrucțiile tisulare pot elibera cîteva sute de mEq K^+ într-o perioadă scurtă de timp, întrucît concentrația acestui cation în mușchi este mare (150—160 mEq/l). În această situație eliminările urinare de K^+ sînt proporționale cu cele de azot ori fosfor. Dacă eliminarea acestora din urmă este normală înseamnă că structura celulară rămîne intactă iar pierderile de K^+ se datoresc ieșirii sale din celulă.

Manifestările clinice ale hiperpotasemiilor sînt nespecifice. Pot apărea astenie, crampe musculare, abolirea reflexelor osteotendinoase, uneori paralizia musculaturii extremităților sau a musculaturii respiratorii, distensia abdominală și mai rar diareea (1307). În creșterile mari ale potasiului e.c. pot

apărea confuzia mintală și moartea (1680). Semnele cele mai importante sînt cardiovasculare: ritmul cardiac scade, zgomotele cardiace se asurzesc, pot apărea aritmii, iar la valori mari ale K^+ oprirea cardiacă. Presiunea arterială scade mergînd pînă la colaps.

Importanța semnelor neuromusculare din hiperpotasemie (ca dealtfel și din hipopotasemie) ține de faptul că potențialul de membrană celulară este dependent de logaritmul raportului K i.c./K e.c., care este $58 \log \left[\frac{K\ i.c.}{K\ e.c.}\right]$. În hiperpotasemie celulele musculare sînt parțial depolarizate și mai puțin excitabile (1630).

Semnele EKG (fig. 58) sînt de mare valoare diagnostică (64, 902, 1430). Creșterea progresivă a K^+ între 5,5 și 10 mEq/l produce: creșterea amplitudinii undei T („T" ascuțit"), dispariția undei P, lărgirea QRS, traseu bifazic QRS-T. Aritmiile care pot apărea includ: bradicardia sinusală, oprirea sinusală, bloc atrioventricular de gradul I, ritm nodal sau idioventricular, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și oprire cardiacă (491, 521, 780, 1563).

Manifestările cardiovasculare din hiperpotasemie au un mecanism complex. Se știe că hiperpotasemia scade contractilitatea miocardică (109, 297, 341, 655, 974, 1413, 1443), pragul de excitabilitate a mușchiului cardiac (865, 916, 1295, 1674) și modifică conductibilitatea sistemului de conducere (129, 297, 491). Este probabil că o parte din tulburările de ritm din infarctul miocardic să se datorească ieșirii K^+ din celule (1443), întrucît hiperpotasemiile mari pot duce la oprire cardiacă (109, 780). Deoarece potasiul este un puternic depolarizator al terminațiilor nervoase senzitive și al axonilor, eliberarea K^+ din celule în timpul ischemiei poate explica durerea din infarctul miocardic (1638). Durerea venoasă din timpul perfuziilor cu concentrații mari de potasiu (100—200 mEq/l) este bine cunoscută în clinică.

Tratamentul hiperpotasemiilor include:

— restricția ingestiei de alimente bogate în K^+ (138);

— combaterea tulburărilor hidrice și în special acidobazice. În cazurile de urgență, administrarea de soluții alcalinizante permite trecerea K^+ în celule și scăderea concentrației sale extracelulare (1430). Soluțiile saline hipertone sînt, de asemenea, utile întrucît Na^+ poate antagoniza K^+ la nivelul miocardului, avînd în plus și un efect diluțional (939);

— administrarea orală a unor rezine schimbătoare de cationi produce o trecere a K^+ din sînge în intestin mărind eliminările digestive. Fiecare gram de rezină blochează în intestin aproximativ 1—3 mEq K^+, în schimbul a 1—3 mEq Na^+ (1630). La oli-

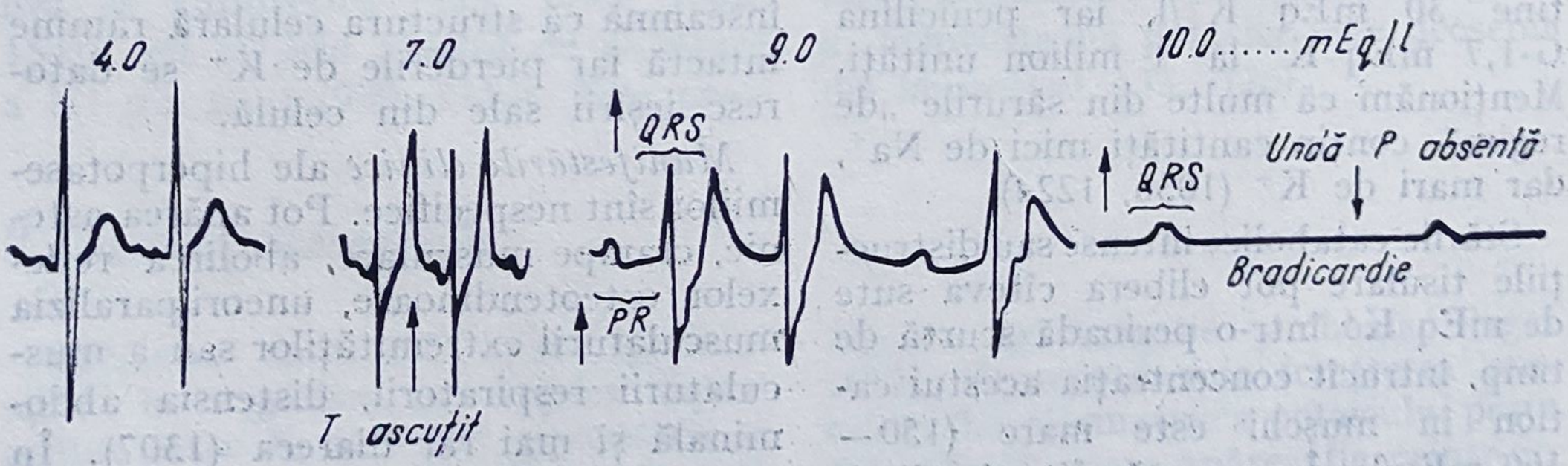


Fig. 58 — *Modificările electrocardiografice din hiperpotasemii.*

gurici trebuie avut în vedere că reținția de Na^+ (50—100 mEq/24 h) poate precipita sau agrava sindromul edematos, insuficiența cardiacă congestivă sau hipertensiunea (178);

— administrarea de glucoză și insulină asigură trecerea intracelulară a potasiului, în special în ficat și mușchiul scheletic (776, 780, 1092). Efectul este accentuat prin creșterea pH-ului sanguin cu ajutorul soluțiilor alcalinizante (776, 780, 1630);

— gluconatul de calciu, 10 ml din soluția 10% administrat i.v. și repetat după 2—3 ore scade efectul cardiotoxic al potasiului prin acțiunea antagonică $Ca^{++}—K^+$ (1431). Dacă însă bolnavul este digitalizat, injecția de calciu poate fi periculoasă;

— în cazurile în care prin metodele amintite nu se înregistrează o scădere a potasiului, sau cînd valorile acestuia cresc (așa cum se întîmplă în insuficiența renală acută), hemodializa sau dializa peritoneală constituie o indicație majoră (1290). Ea are avantajul corectării concomitente a hiponatremiei și acidozei (1430).

9. Hipopotasemiile

Scăderea K plasmatic sub 3,5 mEq/l se întîlnește deseori în clinică. Deși nu există un paralelism complet între potasemie și capitalul potasic al organismului, de cele mai multe ori o hipopotasemie exprimă scăderea cantității totale a K^+ și în primul rînd a celei intracelulare. Un raport subunitar între K^+actual/K^+previzibil a fost găsit în numeroase circumstanțe: diabetul zaharat (416, 480, 1589, 1637), acromegalie (44), hipertensiune arterială (416, 763), în insuficiența renală tratată prin hemodializă (219, 348, 480, 1128), în osteoporoză (480), în sindromul Cushing (480), în hipertiroidism (344, 416), în tratamentul diuretic (211, 458, 702, 770, 918, 1062). Hipopotasemia (scăderea concentrației K^+ plasmatic sub 3,5 mEq/l) cu sau fără scăderea capitalului total potasic din organism se întîlnește în numeroase circumstanțe (tabelul XIX).

Hipopotasemia prin scăderea aportului este rară (807), întrucît K^+ se găsește din abundență în numeroase alimente. Dacă însă la bolnavii ce necesită o alimentație parenterală prelungită nu se asigură un aport de K^+ de cel puțin 50 mEq/zi, hipopotasemia poate să apară mai curînd sau mai tîrziu, în raport cu situația anterioară a capitalului potasic și cu eventualele pierderi care pot surveni suplimentar (aspirație gastrică, fistule digestive etc.).

Cel mai ades hipopotasemia apare ca urmare a unei eliminări crescute fie pe cale digestivă, fie pe cale renală. În prima situație kaliuria este scăzută, în cea de-a doua crescută. În pierderile digestive bilanțul negativ al K^+ se realizează datorită imposibilității rinichiului de a limita eliminările sub 30—40 mEq/zi decît în condițiile unui deficit care persistă de mai multă vreme.

Una din cauzele frecvente de hipopotasemie este tratamentul diuretic (98, 165, 458, 702, 770, 918, 1062, 1283, 1284, 1345, 1642, 1712). Scăderea potasiului plasmatic este paralelă cu dozele utilizate (165). Ea poate fi prevenită prin suplimentările de potasiu (1154) asociate cu antialdosteronice (105, 770, 1062, 1715), triamteren (1712) sau amilorid (1417), substanțe care frînează pierderile renale de potasiu. În multe cazuri numai suplimentarea de K^+ nu este capabilă să prevină

gurici trebuie avut în vedere că reținția de Na^+ (50—100 mEq/24 h) poate precipita sau agrava sindromul edematos, insuficiența cardiacă congestivă sau hipertensiunea (178);

— administrarea de glucoză și insulină asigură trecerea intracelulară a potasiului, în special în ficat și mușchiul scheletic (776, 780, 1092). Efectul este accentuat prin creșterea pH-ului sanguin cu ajutorul soluțiilor alcalinizante (776, 780, 1630);

— gluconatul de calciu, 10 ml din soluția 10% administrat i.v. și repetat după 2—3 ore scade efectul cardiotoxic al potasiului prin acțiunea antagonică Ca^{++}—K^+ (1431). Dacă însă bolnavul este digitalizat, injecția de calciu poate fi periculoasă;

— în cazurile în care prin metodele amintite nu se înregistrează o scădere a potasiului, sau cînd valorile acestuia cresc (așa cum se întîmplă în insuficiența renală acută), hemodializa sau dializa peritoneală constituie o indicație majoră (1290). Ea are avantajul corectării concomitente a hiponatremiei și acidozei (1430).

9. Hipopotasemiile

Scăderea K plasmatic sub 3,5 mEq/l se întîlnește deseori în clinică. Deși nu există un paralelism complet între potasemie și capitalul potasic al organismului, de cele mai multe ori o hipopotasemie exprimă scăderea cantității totale a K^+ și în primul rînd a celei intracelulare. Un raport subunitar între K^+actual/K^+previzibil a fost găsit în numeroase circumstanțe: diabetul zaharat (416, 480, 1589, 1637), acromegalie (44), hipertensiune arterială (416, 763), în insuficiența renală tratată prin hemodializă (219, 348, 480, 1128), în osteoporoză (480), în sindromul Cushing (480), în hipertiroidism (344, 416), în tratamentul diuretic (211, 458, 702, 770, 918, 1062). Hipopotasemia (scăderea concentrației K^+ plasmatic sub 3,5 mEq/l) cu sau fără scăderea capitalului total potasic din organism se întîlnește în numeroase circumstanțe (tabelul XIX).

Hipopotasemia prin scăderea aportului este rară (807), întrucît K^+ se găsește din abundență în numeroase alimente. Dacă însă la bolnavii ce necesită o alimentație parenterală prelungită nu se asigură un aport de K^+ de cel puțin 50 mEq/zi, hipopotasemia poate să apară mai curînd sau mai tîrziu, în raport cu situația anterioară a capitalului potasic și cu eventualele pierderi care pot surveni suplimentar (aspirație gastrică, fistule digestive etc.).

Cel mai ades hipopotasemia apare ca urmare a unei eliminări crescute fie pe cale digestivă, fie pe cale renală. În prima situație kaliuria este scăzută, în cea de-a doua crescută. În pierderile digestive bilanțul negativ al K^+ se realizează datorită imposibilității rinichiului de a limita eliminările sub 30—40 mEq/zi decît în condițiile unui deficit care persistă de mai multă vreme.

Una din cauzele frecvente de hipopotasemie este tratamentul diuretic (98, 165, 458, 702, 770, 918, 1062, 1283, 1284, 1345, 1642, 1712). Scăderea potasiului plasmatic este paralelă cu dozele utilizate (165). Ea poate fi prevenită prin suplimentările de potasiu (1154) asociate cu antialdosteronice (105, 770, 1062, 1715), triamteren (1712) sau amilorid (1417), substanțe care frînează pierderile renale de potasiu. În multe cazuri numai suplimentarea de K^+ nu este capabilă să prevină

TABELUL XIX

Clasificarea etiopatogenetică a hipopotasemiilor

1. Scăderea aportului de potasiu (26, 108, 807)

— aport caloric parenteral fără potasiu
— inaniție, anorexie, kwashiorkor

2. Creșterea eliminărilor de potasiu

a) pierderi digestive

— vărsături (stenoză pilorică), aspirație gastrică (270, 1455)
— diaree, sindrom Zollinger-Ellison (1140, 1733)
— fistule biliare ori intestinale
— administrare de laxative în exces (529)
— ureteroenterostomie
— tumoră viloasă rectală ori sigmoidiană

b) pierderi renale

— aminoaciduria renală (sindrom Fanconi)
— acidoza tubulară renală (sindrom Lightwood-Albright)
— deficiență renală genetică de secreție tubulară de K (539)
— reluarea diurezei după insuficiența renală acută (1290)
— pielonefritele cronice „cu pierdere de K" (1092)
— hiperaldosteronismul primar și secundar (170, 234, 335, 376)
— sindromul Bartter (335, 788)
— boala Cushing sau tratament prelungit cu corticosteroizi (170)
— Sindromul Mach (3·14)
— tratament diuretic prelungit (458, 702, 770, 918, 1062, 1642)
— tratament cu amfotercin B pentru rabdomiom (445), carbenexolon (1392)
— poliuria osmotică (manitol, glucoză, soluții saline hipertone) (1275)
— cetoacidoza diabetică (151, 780)
— boli cronice cu bilanț azotat negativ (170)
— leucemia mieloidă cronică (1104)

3. Trecerea potasiului în celule

— insulinom (1430)
— alcaloze metabolice ori respiratorii
— unele forme de paralizie periodică (170, 358, 376, 895, 1521, 1646)
— perfuzii cu glucoză hipertonică (1262)
— intoxicația cu bariu (183)

4. Diluția lichidului extracelular (perfuzii masive)

pierderile urinare, care depășesc de obicei 100 mEq/24 h (441, 1712).

În cetoacidozele diabetice deficitul de K^+ instalat în timp (pierderea de K^+ prin diureză osmotică, hipercortizolism, catabolism proteic intens) poate să ajungă pînă la 30% din capitalul potasic al organismului (780, 1101 b, 1101 c, 1275, 1516). Cu toate acestea, datorită acidozei metabolice concomitente, numai rareori potasemia înregistrată înainte de începerea tratamentului este scăzută (152, 233, 776, 777, 780, 1275). Dimpotrivă, după corectarea acidozei și în special după administrarea de glucoză asociată cu insulină, valorile potasiului plasmatic scad rapid (fig. 59). În această situație suplimentarea i.v. de potasiu în doză suficientă este vitală (23, 780, 1101 b, 1101 c).

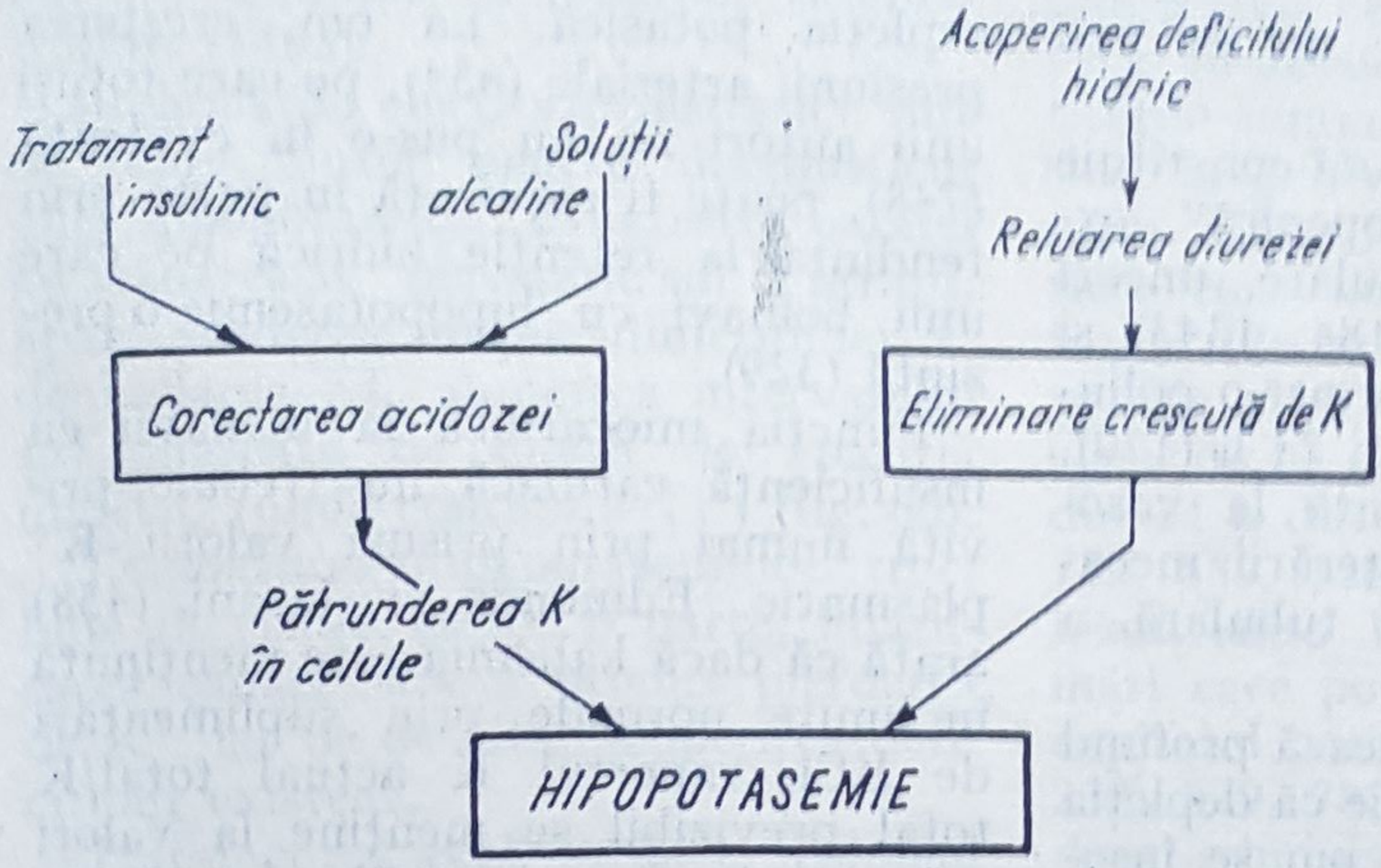


Fig. 59 — *Mecanismul hipopotasemiei din cursul cetoacidozei diabetice.*

Alte cauze de hipopotasemie se întîlnesc ceva mai rar în practica medicală. Unele dintre ele se datoresc alterării mecanismului renal de conservare a K^+ și în parte au fost discutate în alt capitol (II, 15). Hipersecreția unor hormoni sau administrarea lor terapeutică (insulină, mineralocorticosteroizi) poate constitui cauză de hipopotasemie prin creșterea pierderilor renale (aldosteron), hipercatabolism proteic (glucocorticosteroizi) sau pătrunderea i.v. de potasiu (insulina). Ultimul mecanism se întîlnește și în timpul producerii unei alcaloze metabolice prin perfuzia i.v. a unor cantități importante de soluții alcaline.

Întrucît termenul de hipopotasemie se referă la valoarea scăzută a K^+ plasmatic, în multe cazuri (insulinom, alcaloze metabolice și respiratorii, unele forme de paralizie periodică familiară, intoxicația cu bariu) cantitatea totală de K^+ din organism poate fi normală. Dimpotrivă, cantitatea i.c. de potasiu poate fi scăzută (așa cum o demonstrează biopsiile musculare), chiar dacă valoarea sa plasmatică este normală.

Manifestările și consecințele hipopotasemiilor sînt multiple afectînd numeroase funcții și organe. Deși ele sînt evidente sub 3 mEq/l (1445), semne discrete pot fi evidențiate și la valori situate între 3,5 și 3,2 mEq/l (1431). Semnele *generale* includ iritabilitate, anorexie, vărsături (măresc pierderile), sete (de obicei, datorită deshidratării), astenie (807) iar în cazurile severe obnubilare (329).

Semnele de modificare a *reactivității neuromusculare* includ abolirea reflexelor osteotendinoase, dispariția răspunsului idiomuscular (specific hipopotasemiei), pareze și plegii ale musculaturii striate (tetraplegii, paralizia musculaturii cefei, a musculaturii respiratorii), a musculaturii netede (atonie gastrică, ileus paralitic, hipotensiune) sau a musculaturii cardiace (dilatația inimii și apariția insuficienței cardiace). Această categorie de manifestări este frecvent întîlnită (71, 238, 1092, 1101 b, 1431) și se datorește hiperpolarizării celulelor musculare induse de hipopotasemie. Pentru acest motiv aducerea potențialului de repaus transmembranar la potențialul de prag va necesita un stimul mai puternic. Paraliziile musculare se datoresc faptului că potențialul de membrană poate deveni atît de înalt, încît inițierea

potențialului de acțiune nu se mai produce (1431).

Semnele de *alterare renală* constituie așa-zisa „nefropatie kaliopenică", expresie a leziunilor tubulare uneori ireversibile (170, 739, 1184, 1343) și care se poate manifesta printr-o poliurie depășind uneori 10 l în 24 h (170). Această poliurie, rezistentă la vasopresină, este expresia alterării mecanismului de reabsorbție tubulară a apei.

Hipopotasemia influențează profund *funcția miocardului*. Se știe că depleția severă i.v. de potasiu la om se însoțește frecvent de insuficiență cardiacă (1174, 1714), deși unele date arată că la animal hipopotasemia acută (350, 596, 1453) sau cea cronică indusă prin diete carențate (108) cresc forța de contracție a miocardului. Se poate aprecia totuși că, cel puțin la om, efectele depleției de K^+ *per se* asupra contractilității miocardice nu au fost definite. La animal, însă, s-a arătat că deficiența cronică de K^+ produce o scădere a contractilității (1399). Aceasta se caracterizează prin scăderea vitezei de contracție, scăderea tensiunii izometrice și prelungirea fazei de relaxare a mușchiului papilar izolat de pisică (647). Deficiența potasică pare a interfera nu cu producerea de energie (675), ci cu utilizarea ei. Sack și Harrison (1399) presupun că scăderea i.c. a potasiului își exercită efectul negativ asupra contractilității miocardice prin modificarea raportului normal $K^+ - Ca^{++}$, al cărui rol în cuplarea excitație-contracție în mușchiul miocardic este bine cunoscută. Depleția de K^+ ar tulbura procesul de acumulare al Ca^{++} în reticulul endoplasmatic, alterînd contractilitatea miocardică. Aceasta explică scăderea debitului bătaie, a debitului cardiac și a presiunii arteriale înregistrate la cîinii depletați de K^+ prin diete sărace în KCl (26), fenomene reversibile prin repleția potasică. La om, creșterea presiunii arteriale (654), pe care totuși unii autori nu au pus-o în evidență (748), poate fi explicată în parte prin tendința la retenție hidrică pe care unii bolnavi cu hipopotasemie o prezintă (329).

Funcția miocardică la bolnavii cu insuficiență cardiacă nu trebuie privită numai prin prisma valorii K^+ plasmatic. Edmonds și Jasani (458) arată că dacă kaliemia este menținută în limite normale prin suplimentări de KCl, raportul K actual total/K total previzibil se menține la valori scăzute, în jur de 0,72. În aceste cazuri nu este vorba de o simplă depleție, întrucît suplimentările de K^+ nu duc la creșterea cantității sale totale în organism. Imposibilitatea menținerii concentrației normale i.c. a K^+ se poate datora alterărilor profunde în structura proteinelor contractile.

Hipopotasemia poate ocaziona apariția unor variate forme de tulburări de ritm cardiac. Deși nu toți autorii sînt de acord (195), aritmiile apărute în intoxicația digitalică au fost puse în legătură cu pierderile intracelulare de K^+ și depolarizarea consecutivă a membranei celulare (443, 1274). Indiferent de prezența sau absența tratamentului digitalic, hipopotasemia poate produce extrasistole atriale, nodale sau ventriculare, tahicardii atriale și ventriculare (1430), fibrilație ventriculară (1406) sau oprire cardiacă (649, 1052, 1564). Cauza acestor aritmii ectopice se poate datora exagerării automatismului pacemakerilor latenți ca urmare a scăderii K^+ i.c. O creștere a influxului de Na^+ cu o scădere a ieșirii K^+ din celule va produce o pierdere mai rapidă a electronegativității intracelulare (1430, 1563).

Un alt efect al hipopotasemiei este scăderea conducerii miocardice (443, 539), mergînd pînă la bloc atrioven-

tricular complet cu sindrom Adams-Stokes (1403).

Modificările electrocardiografice sînt de mare ajutor pentru diagnosticul unei hipopotasemii. Progresiv, paralel cu scăderea K^+ plasmatic sub 3 mEq/l, apar: scăderea amplitudinii undei T, denivelarea ST, alungirea intervalului QT mascată de obicei de apariția undei U (undă contopită TU) (fig. 60).

Tratamentul hipopotasemiilor trebuie să vizeze, pe de o parte, înlăturarea cauzei care a produs pierderea de K^+, iar pe de alta, acoperirea deficitului existent.

Tratamentul oral se face utilizînd clorura de potasiu, mai rar sub formă de soluție, mai adesea sub formă de pulbere. Tabletele de KCl pot fi iritante pentru tractul gastrointestinal, ocazional producînd eroziuni ale mucoasei și hemoragii digestive (1012).

Cînd deficitul de K^+ nu este important, el poate fi acoperit printr-o dietă corespunzătoare, bogată în sucuri de fructe, legume uscate sau supe de legume. Pentru a crește cantitatea aflată deja în aceste preparate adaosul pulberii de KCl poate fi foarte util.

În hipopotasemiile mari sau atunci cînd calea orală nu poate fi folosită (comatoși, bolnavi cu vărsături), potasiul va fi administrat i.v. Una dintre situațiile în care administrarea de K^+ devine vitală este reprezentată de hipopotasemia ce apare în cursul tratamentului cetoacidozele diabetice severe. În această din urmă situație cantitățile administrate vor fi mari (depășind în general 10 g KCl, adică 135 mEq K/24 h), administrate într-un ritm care nu trebuie să depășească totuși 120 mEq/h, chiar în hipopotasemiile mari (778, 780, 1453). Ritmul clasic de 10—25 mEq/h și doza maximă din 24 h de 100—200 mEq (238, 600, 739, 889, 1302, 1725) pot fi cu totul insuficiente în deficiențele potasice mari care pot atinge pînă la 1/3 din capitalul potasic al organismului (152, 233, 329, 780, 1092, 1275, 1453). Evident, administrarea dozelor mari (uneori atingînd 400 mEq/24 h), într-un ritm alert, nu poate fi făcută decît în cazurile în care potasemia este foarte scăzută și cînd la dozările repetate ale K^+ plasmatic (asociate cu urmărirea EKG) valorile sale scad. Această scădere constituie indicele cel mai sigur al unui deficit potasic marcat, în așa fel încît administrarea sa i.v., chiar la ritmul menționat, nu va duce niciodată la hiperpotasemie. În această situație, singura precauție, în același timp fundamentală, este aceea de a nu crește brusc concentrația plasmatică prin administrarea unor cantități relativ mici de potasiu într-un interval scurt, de cîteva minute, perioadă de timp în care trecerea intracelulară a potasiului este prea lentă pentru a preveni creșterea exagerată a concentrației sale plasmatice. Sînt cu-

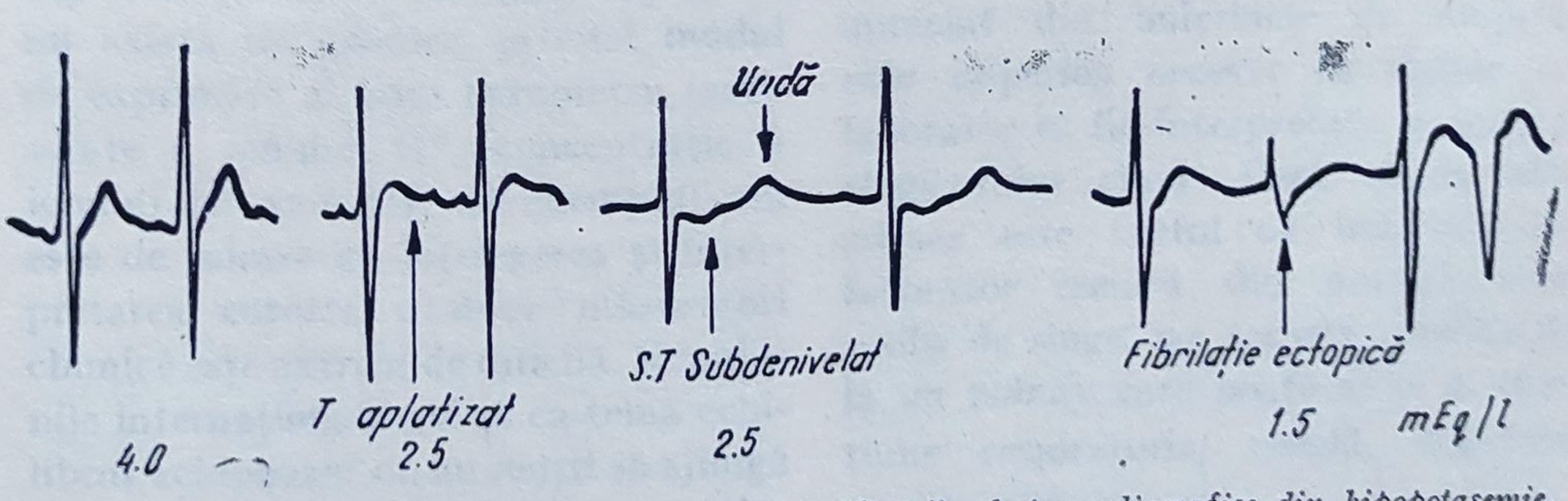


Fig. 60 — *Modificările electrocardiografice din hipopotasemie.*

noscute accidente mortale (oprire cardiacă) după administrarea i.v. a unor soluții concentrate de KCl (313, 1725), de exemplu, de 200 g/l, ceea ce înseamnă 2700 mEq/l. Pentru acest motiv, KCl va fi administrată totdeauna diluat în ser fiziologic sau ser glucozat 5%, adăugînd la 250 ml cîte 5—10 ml din soluția de KCl 20%, adică administrarea a 54—108 mEq K^+ la 1000 ml soluție. Administrarea i.v. trebuie evitată la bolnavii oligurici sau anurici.

Pe lîngă tratamentul acut al unei hipopotasemii mari exprimînd o deplеție potasică importantă, un aport crescut de K^+ trebuie asigurat și în zilele următoare în care refacerea proteinelor tisulare distruse necesită 3 mEq de K^+ la fiecare g de N proteic reținut. În administrarea de aminoacizi retenția optimă de N în proteine necesită concomitent 5 mEq K^+ la 1 g N aminoacidic.

La bolnavii aflați pe tratament diuretic suplimentarea aportului de KCl cu 60 mEq/zi este suficientă pentru a preveni hipopotasemia în 80% din cazuri (870, 1430). Imposibilitatea repleției potasice în celelalte 20% din cazuri s-ar datora, după Schwartz (1430), eliberării de aldosteron ca urmare a stimulului reprezentat de însăși administrarea de KCl. La acești bolnavi creșterea aportului mărește paralel și kaliureza. Aceasta din urmă poate fi diminuată prin administrarea agenților ce economisesc potasiul: spirolactonele (compus cu un nucleu de tip steroidic), triamterenul (derivat de pteridină) sau amiloridul (o-acilguanidină). Toți acționează la nivelul tubului distal blocînd schimburile $Na^+ — K^+$ (1430).

9

Investigarea echilibrului acidobazic

1. Introducere

Diagnosticul tulburărilor acidobazice se sprijină aproape exclusiv pe interpretarea parametrilor biologici care reflectă concentrația ionului H_3O^+, precum și a factorilor care o influențează: pCO_2, HCO_3^-, baze tampon etc. Este unul dintre capitolele cele mai complexe ale biologiei, care se referă la numeroase procese fizico-chimice și fiziologice incomplet cunoscute sau înțelese. În plus, terminologia acidobazică este marcată de cea mai eterogenă colecție de termeni și unități de măsură, întîlnite în chimia clinică. O unitate (pH-ul) este logaritmul unei activități, alta (pCO_2) este presiunea parțială în mmHg, în timp ce alți parametri reprezintă concentrația unor anioni (HCO_3^-) exprimați în mEq/l sau mMol/l. Dacă adăugăm faptul că nu există un consens privind modul de exprimare al unui parametru (activitate a ionului H^+, concentrație a ionului H^+ sau pH, de exemplu), nu este de mirare că înțelegerea și interpretarea corectă a unor măsurători chimice este extrem de dificilă. Reuniunile internaționale avînd ca temă echilibrul acidobazic nu au reușit să ajungă la concluziile practice și semantice capabile să faciliteze înțelegerea raționamentului diagnostic (215, 1713).

Trebuie bine înțeles faptul că aprecierea echilibrului acidobazic nu poate fi făcută pe baza cunoașterii unui singur parametru. Indiferent că sînt determinați prin analiză chimică sau sînt deduși prin calcule matematice, este necesară cunoașterea cel puțin a cîte unui parametru oglindind sistemele de reglare acidobazică (sistemul respirator și complexul „capacitate tampon" numit și factorul metabolic), precum și valoarea pH-ului sau concentrația ionilor $[H^+]$.

În fine, întrucît modificarea unui parametru (de exemplu, pCO_2) poate fi primară sau secundară și întrucît acest lucru nu poate fi totdeauna apreciat din buletinele de analiză, este imperios necesar ca datele de laborator să fie interpretate în lumina elementului clinic. Ceea ce se uită adesea este faptul că buletinul de laborator rezultă din analiza unei probe de sînge, iar aceasta provine de la un bolnav care poate avea o afecțiune respiratorie, renală, digestivă sau de altă natură.

2. Terminologia folosită în investigarea acidobazică

— *pH, concentrația ionului H^+, activitatea ionului H^+* (31, 1713) sînt termeni care, deși exprimă același lucru, nu sînt totuși perfect echivalenți. Așa cum a fost definit de Sørensen (1520, 1521), *p*H-ul exprimă o simplă relație teoretică cu concentrația ionului de hidrogen $[H^+]$ ori c_{H^+}, conform ecuației:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = \log \frac{1}{c_{H^+}} \cdot \quad (42)$$

În practică, definiția operațională a *p*H-ului este exprimată ca:

$$pH = pH_s + \frac{(E - E_s)\,F}{2{,}3026\,RT}, \quad (43)$$

în care pH_s înseamnă valoarea *p*H a tamponului standard, E și E_s — valorile forței electromotoare a unei celule de *p*H avînd electrozii introduși într-un lichid necunoscut (E) și într-o soluție standard (E_s); F — Faraday, R — constanta gazului, iar T — temperatura absolută. Definit în acest mod, *p*H-ul este în raport nu cu concentrația ionilor de hidrogen (c_{H^+}), ci cu activitatea ionului de hidrogen (a_{H^+}), precum urmează:

$$pH = \log \frac{1}{a_{H^+}} = -\log a_{H^+}. \quad (44)$$

Întrucît coeficientul de activitate al ionului hidrogen nu se cunoaște cu precizie, calcularea concentrației ionului de hidrogen (c_{H^+}) este numai aproximativă. Valoarea normală medie a *p*H-ului sanguin este de 7,40, ceea ce corespunde unei concentrații a ionului hidrogen de 40 nEq/l;

— *pH-ul standard* este *p*H-ul obținut pe o probă de sînge în condiții standard (pCO_2 40 mmHg, temperatură 37°C și oxigenare completă). În mod normal, *p*H-ul standard este egal cu *p*H-ul actual. O diferență între *p*H-ul actual și cel standard indică intervenția unui element respirator (creșterea sau scăderea pCO_2);

— pCO_2 este presiunea parțială a bioxidului de carbon dizolvat în plasmă, măsurată în mmHg: valoare normală 40 ± 2 mmHg. La această presiune concentrația bioxidului de carbon $[CO_2]$ este de 1,20 mMol/l (40 × 0,03, acesta din urmă fiind coeficientul său de difuzibilitate);

— *bicarbonatul actual* este bicarbonatul de care dispune sîngele în momentul recoltării și are o valoare normală de 20—24 mEq/l;

— CO_2-*total* reprezintă suma bicarbonatului actual cu CO_2 dizolvat în plasmă ($pCO_2 \times 0{,}03$), avînd valoarea normală de 24—27 mEq/l;

— *puterea de combinare a* CO_2 este un termen folosit odinioară în investigația acidobazică. Ea reprezintă cantitatea de CO_2 conținută în plasma separată, echilibrată cu CO_2 la o presiune de 40 mmHg. Valoarea sa normală (24—28 mEq/l) se suprapune cu cea a „rezervei alcaline", termen încă folosit în unele laboratoare clinice:

— *bicarbonatul standard* este reprezentat de concentrația $[HCO_3^-]_p$ obținută dintr-o probă de sînge în condiții standard: pCO_2 de 40 mmHg, temperatură de 37°C și saturație completă a sîngelui cu oxigen. Valoarea normală este de 20—24 mEq/l;

— *bazele tampon* reprezintă totalitatea sistemelor tampon ale sîngelui (HCO_3^-, hemoglobină, proteine). Valoare normală, 40—50 mEq/l;

— *baze exces* (sau excesul de baze) reprezintă numărul de mEq de baze peste valoarea normală considerată de ±2 mEq/l. *Deficitul de baze* este numărul de mEq de baze necesar tamponării excesului de acizi nevolatili. În mod normal, bazele exces — deficitul

de baze este de −2 la +2 mEq/l. O valoare a bazelor exces > +2 mEq/l înseamnă de obicei alcaloză metabolică; o valoare a bazelor exces avînd semnul negativ > −2 mEq/l înseamnă un deficit de baze, adică o acidoză metabolică;

— *bazele tampon normale* reprezintă valoarea teoretică a bazelor tampon dacă nu ar exista exces sau deficit de baze. Se obține prin scăderea excesului de baze din bazele tampon sau din adunarea deficitului de baze (baze exces cu semn negativ) cu bazele tampon actuale.

Cei mai mulți din parametrii menționați rezultă din investigația ASTRUP pe care o vom descrie ulterior. Întrucît, de obicei, valorile obținute nu sînt determinate direct, ci sînt deduse, mai mulți parametri exprimă de fapt același lucru. Într-o acidoză metabolică, de exemplu, vom avea totdeauna o scădere a bicarbonatului actual, a bicarbonatului standard, a CO_2-ului total, a bazelor tampon, a bazelor exces (deci deficit de baze);

— *Plasma adevărată* este plasma sustrasă din sîngele total în prezența eritrocitelor, în condiții de anaerobioză, deci fără pierdere de CO_2. Ea cuprinde puterea tampon atît a plasmei, cît și a tampoanelor eritrocitare (hemoglobină, proteine);

— *Plasma separată* este plasma extrasă din sîngele total fără precauții (în aerobioză), motiv pentru care CO_2 difuzează în aer. Ea reflectă puterea tampon numai a plasmei, nu și cea a hemoglobinei și proteinelor.

3. Parametrii fundamentali de definire ai echilibrului acidobazic

După mai bine de 50 de ani de la descrierea completă a tulburărilor echilibrului acidobazic de către Van Slyke (1654, 1655) există încă numeroase discuții privind indicii care trebuie măsurați, valorile care trebuie calculate și interpretarea care trebuie dată parametrilor respectivi (6, 518, 715, 771). Este bine știut, însă, că o definire exactă a stării acidobazice necesită cunoașterea a cel puțin trei parametri (518, 1495), și anume:

1) o valoare indicînd *aciditatea* sau *alcalinitatea* sîngelui care poate fi *p*H-ul, activitatea ionilor de H^+ (a_{H^+}), adică ceea ce măsurăm, sau concentrația ionilor de hidrogen (c_{H^+}). Ultima, fiind exprimată de nEq/l, se apropie mai mult de înțelegerea clinică a fenomenelor. O creștere a concentrației ionilor de hidrogen peste 45 nEq/l (*p*H 7,45) înseamnă *acidemie*; o scădere a sub 35 nEq/l (*p*H 7,35) înseamnă o *alcalemie*;

2) o valoare indicînd *componenta respiratorie*, adică concentrația acidului carbonic în sînge. În general, aceasta se exprimă sub forma presiunii parțiale a CO_2 (pCO_2). Unitatea obținută este mmHg, iar valoarea sa în sîngele arterial este de 40 ± 2 mEq/l. Exprimat în concentrație (mMol/l), CO_2-ul dizolvat în sînge reprezintă 1,2 mMol/l, care rezultă înmulțind pCO_2 cu coeficientul de difuzibilitate al acestui gaz (0,03). Presiunea parțială a CO_2 mai poate fi exprimată în milibari (mbar), cunoscînd că 1 mmHg = 1,33833 mbar. Barul este definit ca presiune exercitată de o forță de o megadină pe suprafața de 1 cm^2. La 40 mmHg, valoarea pCO_2 va fi de 53,53 mbar.

O creștere sau o scădere a pCO_2 înseamnă intervenția respirației în mo-

dificarea concentrației ionilor de H^+ (a pH-ului). Din păcate, valoarea respectivă nu dă indicații asupra caracterului primar sau secundar (compensator) al hiperventilației (în scăderea pCO_2) sau a hipoventilației (în creșterea pCO_2). Datele clinice prezintă în acest sens o valoare deosebită. Cînd modificarea de pCO_2 este primară, o scădere a sa sub 38 mmHg indică o alcaloză respiratorie, în timp ce o creștere a sa peste 42 mmHg (în sîngele arterial) indică o acidoză respiratorie;

3) o valoare indicînd *componenta nerespiratorie sau metabolică*, adică starea bazelor tampon ale organismului consumabile în lupta împotriva unei invazii acide. Pentru motivele pe care le vom arăta, indicatorul cel mai obișnuit este bicarbonatul plasmatic apreciat ca bicarbonat actual, bicarbonatul standard, CO_2-total sau „rezerva alcalină". Întrucît sîngele conține pe lîngă bicarbonat și alte tampoane (hemoglobinat, proteinat), o serie de autori (85, 86, 1491, 1493, 1495) au propus și alți indicatori, ca *bazele exces* (deficitul de baze) sau *bazele tampon*, a căror semnificație o vom analiza ulterior. Valoarea informativă a tuturor acestor parametri este comparabilă. Preferința pentru folosirea ca parametri metabolici a bicarbonatului actual sau a uneia dintre constantele înrudite se datorește ușurinței cu care poate fi determinat analitic, în orice laborator clinic, precum și interpretării sale mai simple. Dezavantajul tuturor parametrilor metabolici constă în faptul că ei sînt influențați într-o oarecare măsură de modificările respiratorii.

În cele mai multe cazuri, cunoașterea acestor trei parametri permite un diagnostic corect al tulburării acidobazice existente. Din păcate, ei nu dau și nici nu pot da informații etiologice sau patogenetice. Ei afirmă o acidoză metabolică, de exemplu, dar nu sugerează etiologia sa renală, lactică, cetozică sau de altă natură și nici caracterul său primitiv sau secundar. Aceste elemente nu pot fi furnizate decît prin *analiza clinică* atentă, coroborată cu interpretarea datelor biochimice sugerate de examenul clinic (determinarea cetonemiei, lactatemiei, a funcției renale etc.).

În paginile următoare vom analiza valoarea diagnostică a parametrilor acidobazici fundamentali (pH, pCO_2, HCO_3^-), anticipînd că interrelațiile lor concretizate în ecuația Henderson-Hasselbalch permite calculul celei de-a treia variabile, atunci cînd două dintre ele sînt cunoscute. Aceeași ecuație stă la baza alcătuirii multora din nomogramele și diagramele utilizate în laboratorul clinic pentru determinarea rapidă a unui parametru necunoscut sau pentru diagnosticul tulburării acidobazice.

4. Determinarea pH-ului unui lichid biologic

Aciditatea sau alcalinitatea unei soluții este determinată de activitatea ionilor de hidrogen (a_{H^+}). În mod convențional, s-a stabilit ca soluțiile cu $a_{H^+} > 10^{-7}$ (activitatea ionilor de hidrogen în apa pură) să fie numite acide, iar cele cu $a_{H^+} < 10^{-7}$, soluții alcaline. Pentru a exprima mai adecvat valorile foarte mici ale activității ionilor de hidrogen în diferite soluții, Sørensen (1520) a introdus noțiunea de „pH", definită ca logaritmul cu

semn schimbat al activității ionilor de hidrogen:

$$pH = -\log a_{H^+}. \qquad (45)$$

Activitatea ionilor de hidrogen ai unei soluții este determinată în prezent electrometric, cu ajutorul pH-metrelor. Principiul acestora este simplu: dacă o soluție necunoscută este separată printr-o membrană permeabilă numai la ionii de hidrogen, de o soluție avînd o activitate a ionilor de hidrogen (a_{H^+}) cunoscută, potențialul electric generat într-un astfel de sistem este o funcție a diferenței în a_{H^+} dintre cele două soluții. O membrană fină de sticlă, în anumite condiții, este permeabilă numai la ionii de hidrogen. Instrumentul (pH-metrul) transformă potențialul electric apărut între cele două soluții în logaritmul negativ al activității ionilor de hidrogen pe care îi indică pe o scală convențională sub formă de pH. Electrozii de sticlă moderni permit o citire a pH-ului cu o acuratețe de 0,01 unitate. O determinare poate fi făcută în mai puțin de 1 minut (135, 204, 518, 599).

În soluțiile extrem de diluate (în care pot fi incluse majoritatea lichidelor biologice), activitatea ionilor de hidrogen (a_{H^+}) este practic egală cu concentrația ionilor de hidrogen (c_{H^+}) sau $[H^+]$, astfel încît:

$$pH = -\log [H^+]. \qquad (46)$$

Această ecuație nu este valabilă pentru soluțiile cu o concentrație mare a ionilor $[H^+]$. În această situație, trebuie introdus în calcul un coeficient de activitate (f) a cărui valoare numerică este sub 1 și trebuie să fie determinat experimental. Dintre lichidele biologice numai sucul gastric are un coeficient de activitate mai mic de 1. Într-o probă de suc gastric cu pH de 1,0 și în care suma $[Na^+ + K^+]$ este de 50 mEq/l, coeficientul de activitate al ionilor de hidrogen este de 0,810. Astfel, activitatea ionilor de hidrogen este de 0,100, în timp ce concentrația ionilor $[H^+]$ este de 0,100/0,810, adică 0,124 mEq/l. Acesta este unul din motivele pentru care o serie de autori (136, 276, 850, 1048) se opun convertirii valorilor pH-ului în concentrație a ionilor de H^+. Atitudinea este în parte justificată de particularitatea ionului H^+ care nu are o semnificație fizică similară cu cea a celorlalți cationi (Na^+, K^+, Ca^{++} etc.). Importanța fiziologică a pH-ului nu constă în concentrația ionilor $[H^+]$, ci în potențialul chimic al protonilor și al moleculelor donatoare de protoni. La valorile fiziologice de pH, concentrația actuală a ionilor $[H^+]$ are o semnificație fizică mică și, cert, nu ar avea nici o semnificație în comparație cu concentrația celorlalți ioni. Alți autori (86, 289, 389, 925) consideră că dificultățile operaționale pe care le implică măsurarea concentrației ionilor $[H^+]$ se aplică și la măsurarea pH-ului. Transformarea pH-ului în $[H^+]$ constă într-o operație matematică. Evident, este mai corect a vorbi despre activitatea ionului hidrogen (a_{H^+}), care este de fapt ceea ce măsurăm în timpul determinării pH-ului, dar modul său de exprimare nu oferă clinicianului un element cu semnificație obiectivă. Dimpotrivă, exprimarea reacției acidobazice în mEq/l sau mMol/l ioni H^+ permite o înțelegere ușoară a ceea ce se petrece în momentul în care reacția acidobazică se modifică. În tabelul XX este indicată concentrația ionilor $[H^+]$ la diferite valori de pH. Valoarea normală a pH-ului de 7,40 corespunde unei concentrații a ionilor $[H^+]$ de 40 nEq/l. Într-o acidoză, cînd pH-ul a ajuns, de exemplu, la 7,10, concentrația ionilor $[H^+]$ este de 79 nEq/l; dimpotrivă, într-o alcaloză, la un pH de 7,60, concentrația ionilor $[H^+]$ va fi de 25 nEq/l. În acest sens, acidozele

TABELUL XX

Concentrația ionilor de hidrogen (nEq/l) la diferite valori de pH, calculată după formula $[H^+] = -\log pH$*

Valoarea de *p*H		Concentrația ionilor de hidrogen (nEq/l)
7,80		16
7,70		20
7,60		25
7,50		32
7,40	Concentrația normală în sînge	40
7,30		50
7,20		63
7,10		79
7,00	Neutralitate	100
6,90		126
6,80		158
6,70		200

* Pentru $pH = 6{,}90$; $[H^+]$ = antilog $(-6{,}90) = 1{,}26 \times 10^{-7}$ Eq/l = 126 nEq/l

ar putea fi numite *hiperhidrogenii* (concentrație a ionilor $H^+ > 40$ nEq/l), iar alcalozele *hipohidrogenii* (concentrația ionilor $H^+ < 40$ nEq/l). Evident, acest mod de exprimare este simplist și numai în parte corect. Între altele, o *normohidrogenie* nu înseamnă echilibru acidobazic normal. Menținerea unei concentrații normale a ionilor H^+ (și deci a *p*H-ului) exprimă în multe cazuri rezultatul intervenției mecanismelor compensatorii tisulare sau respiratorii, care modifică profund ceilalți parametri acidobazici (pCO_2, HCO_3^-, baze tampon etc.). După cum se observă, acesta nu este un dezavantaj al exprimării reacției acidobazice în termen de concentrație a ionilor H^+ (nEq/l), derivînd din însăși determinarea *p*H-ului.

Transformarea *p*H-ului în concentrație de ioni H^+ (nEq/l) este posibilă, întrucît pentru valorile de *p*H cuprinse între 6 și 8, coeficientul de activitate al ionilor de H^+ (f) este unitar, astfel încît activitatea ionilor de H^+ este proporțională cu concentrația ionilor de H^+. În această situație, ecuația (45) devine:

$$pH = -\log (f\,[H^+]), \text{ astfel încît} \quad (47)$$

$$-\log (1\,[H^+]) = -\log [H^+]. \quad (48)$$

Întrucît scala de *p*H este logaritmică, intervalele egale pe ea nu corespund unor intervale egale în concentrația ionilor de hidrogen. După cum se observă în tabelul XX, la un interval egal pe scala de *p*H de 0,1 unitate, între 7,80 și 7,70 diferența în concentrația ionilor H^+ va fi de 4 nEq/l, în timp ce între 7,00 și 6,90, ea va fi de 26 nEq/l. Deoarece realitatea fiziologică este dependentă de concentrația

ionilor de hidrogen și nu de logaritmul activității acestor ioni, exprimarea în nEq/l este singura corectă atunci cînd vrem să indicăm media unor valori sau procentajul de variație al pH-ului (393), acesta aplicîndu-se numai unei scale lineare și nu uneia logaritmice.

Alte dezavantaje ale notației reacției acidobazice sub formă de pH sînt de mai mică importanță. Scala inversă (pH-ul scade cînd concentrația ionilor H^+ crește) a devenit prin tradiție un lucru obișnuit, deși nu corespunde realității. În plus, limitele de variație compatibile cu viața, situate între 6,70 și 7,80, par a fi strîmte, deși de fapt ele sînt foarte largi: 16—200 nEq/l (1091).

Cînd determinarea pH-ului este făcută pe sînge total, valoarea obținută este cea înregistrată în plasmă, foarte puțin modificată de prezența eritrocitelor. Această mică diferență este dată nu de modificarea pH-ului plasmatic, ci de influența hematiilor asupra măsurării sale. Precipitarea proteinelor eritrocitare la joncțiunea sîngelui cu soluția saturată de KCl realizează o conexiune electrică cu electrodul de referință și modifică potențialul de joncțiune. Valoarea reală a pH-ului plasmei este cu cca 0,01 unitate mai mare decît cea măsurată în sîngele integral, diferență prea mică pentru a fi luată în considerație (393, 1490).

Relația pH-ului cu temperatura trebuie avută în vedere (85, 96, 1380). Cînd temperatura unei probe de sînge normal este trecută de la 38°C la 18°C, pH-ul va crește la aproximativ 7,70. Calculul pH-ului sîngelui la o temperatură dată față de valoarea măsurată de 38°C poate fi făcut aplicînd coeficientul de temperatură (96, 1380):

$$\Delta pH = -0{,}0147\ T \text{ pentru sîngele integral;} \quad (49)$$

$$\Delta pH = -0{,}0118\ T \text{ pentru plasmă.} \quad (50)$$

Coeficientul mai mare pentru sîngele integral se datorește prezenței proteinelor intraeritrocitare (pH-ul crește mai mult cînd temperatura scade), precum și difuzării intracelulare a CO_2 din plasmă (CO_2-total din plasmă scade). Coeficientul de temperatură este influențat de modificările de pCO_2 și concentrația de Hb. La 38°C, creșterea pCO_2 de la 40 la 100 mmHg scade coeficientul cu 20% (85). Dependența pH-ului de temperatura mediului explică de ce determinarea sa trebuie făcută în condiții de temperatură standard.

Deși măsurarea pH-ului aduce informația globală cea mai utilă pentru aprecierea stării acidobazice a organismului, în tulburările mici și moderate ale echilibrului acidobazic valoarea sa poate fi normală, în timp ce alți parametri biochimici (pCO_2, HCO_3^-) pot prezenta modificări importante. Într-o acidoză metabolică moderată, în care pH-ul scade în jur de 7,25, iar [HCO_3^-] sub 15 mEq/l, scăderea prin hiperventilație a pCO_2 la aproximativ 25 mmHg poate readuce pH-ul în limite normale (> 7,35). Simpla înregistrare a pH-ului, fără a cunoaște ceilalți parametri acidobazici, ar aduce o informație înșelătoare întîrziind aplicarea unui tratament, de multe ori esențial pentru evoluția unei afecțiuni.

Menționăm că de cele mai multe ori o deviere mare a pH-ului indică fie o tulburare instalată rapid (perioadă în care ajustarea compensatorie nu a avut timp să intervină), fie o tulburare acidobazică profundă, care a depășit posibilitățile compensatorii ale organismului.

5. Bicarbonatul plasmatic $[HCO_3^-]_p$ sau „rezerva alcalină"

Bicarbonatul plasmatic $[HCO_3^-]_p$ este o parte a principalului sistem tampon al organismului: HCO_3^-/H_2CO_3, de al cărui raport depinde *p*H-ul. Cantitatea totală de HCO_3^- disponibilă în organism este de cca 1000 mEq (518). O cantitate de cîteva ori mai mare este sechestrată în oase sub formă de carbonat, de unde poate fi eliberat în acidozele cronice. Cei aproximativ 1000 mEq HCO_3^- se găsesc distribuiți în mod neuniform în diferite sectoare hidroosmolare: 12—16 mEq/l în celule (265, 1756), 23 mEq/l în lichidul cefalorahidian, 24 mEq/l în plasma arterială, 25 mEq/l în plasma venoasă și 29 mEq/l în lichidul interstițial. Valoarea mai mare în sîngele venos față de cel arterial este consecința fenomenelor legate de transportul CO_2 din țesuturi la plămîni. Concentrația mai mare din lichidul interstițial se datorește efectului Gibbs-Donnan, ca urmare a concentrației proteice (anionice) mai mici în acest sector.

Bicarbonatul imediat disponibil pentru tamponarea acizilor este reprezentat de cei aproximativ 450 mEq aflați în spațiul extracelular. Deplasarea HCO_3^- prin peretele vascular (schimb plasmă-interstițiu) se face rapid, probabil prin difuziune. Trecerea în lichidul cefalorahidian sau în celule însă se face mai greu.

Importanța deosebită a aprecierii cantitative a $[HCO_3^-]$ constă în aceea că o creștere sau o scădere a sa în plasmă indică destul de precis procentajul scăderii tuturor rezervelor tampon ale organismului (518). În adevăr, prin adăugarea unui acid fix în organism, aceeași proporție din ionii H^+ eliberați vor fi tamponați de HCO_3^- plasmatic (1439). Ca într-un sistem de vase comunicante, $[HCO_3^-]$ plasmatic indică nivelul bazelor tampon ale organismului.

Concentrația bicarbonatului plasmatic poate fi apreciată prin mai multe tehnici. În tabelul XXI redăm, după Filley (518), principalii termeni folosiți de-a lungul timpului pentru a exprima $[HCO_3^-]$ plasmatic (bicarbonatul plasmatic, bicarbonatul standard) sau $[HCO_3^-]$ plasmatic + CO_2-ul dizolvat în plasmă (CO_2-ul total, conținutul plasmatic al CO_2, puterea de combinare a CO_2).

TABELUL XXI

Indicatorii componentei nerespiratorii („metabolice") a echilibrului acidobazic, după Filley, 1971 (518)

Indicator	Valori normale mEq/l	Autorul
Bicarbonatul plasmatic	24 ± 2	Henderson, 1908
Puterea de combinare a CO_2	24 ± 3	Van Slyke, 1917
Conținutul plasmatic în CO_2	25 ± 2	Van Slyke, 1921
Bicarbonatul standard	23 ± 2	Jorgersen, Astrup, 1957
Bazele exces	0 ± 2	Astrup și col., 1960
Bazele exces +24	24 ± 2	

Van Slyke și Cullen (1655) au introdus termenul de „putere de combinare a CO_2" sau „capacitate CO_2" (numită și „rezervă alcalină"), care timp de o jumătate de secol a constituit indicatorul cel mai folosit al tulburărilor acidobazice. Avantajul metodei constă în determinarea simplă titrimetrică

eliberarea de CO_2 prin adăugarea de acid), efectuată pe plasma obținută prin centrifugare, fără precauții pentru pierderea bioxidului de carbon. Plasma plasată într-un tub deschis este echilibrată în laborator la temperatura camerei cu CO_2 5,5%, aducînd pCO_2 la 40 mmHg. După titrarea plasmei cu un acid și creînd un vid, întreaga cantitate de CO_2 (atît CO_2-ul dizolvat, cît și cel care rezultă din transformarea HCO_3^-) este eliberată din faza gazoasă. Cantitatea de CO_2 este colectată și apoi măsurată prin una din numeroasele variante menționate. Determinarea gazometrică *volumetrică* folosește un aparat de determinare a volumului CO_2 (ml) degajat în timpul titrării. Exprimarea se face în volume CO_2/100 ml (normal = 58 vol/100 ml plasmă). Determinarea gazometrică *manometrică* apreciază nu volumul, ci presiunea exercitată de gazul eliberat la un volum constant. Determinarea CO_2 poate fi făcută și titrimetric.

Din cele arătate reiese că determinările amintite apreciază bioxidul de carbon total cuprinzînd: CO_2-ul din H_2CO_3, ionul HCO_3^-, ionul $CO_3^=$, CO_2-ul dizolvat și CO_2-ul din compușii carbamino. În mod obișnuit se iau în considerație CO_2-ul disociat, H_2CO_3-ul și HCO_3^--ul. Dacă se cunoaște cantitatea totală a gazului carbonic (CO_2-ul total determinat prin metoda de mai sus) și pH-ul, pot fi calculate $[HCO_3^-]$ și pCO_2. Acest lucru este posibil, întrucît atît concentrația CO_2 dizolvat, cît și a H_2CO_3 sînt direct proporționale cu presiunea parțială a gazului:

$$[CO_2 \text{ dizolvat} + H_2CO_3]\, p = apCO_2, \quad (51)$$

în care a este constanta de proporționalitate (coeficientul de difuziune). Întrucît în plasmă concentrația CO_2 dizolvat este de aproximativ 1000 ori mai mare decît concentrația H_2CO_3 (reacția $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$ este îndreptată mult spre stînga), termenul $[CO_2$ dizolvat $+ H_2CO_3]$ poate fi înlocuit cu $[CO_2]$, presupunîndu-se că acesta reprezintă suma concentrației gazului carbonic dizolvat și a acidului carbonic. Ecuația devine:

$$[CO_2]\, p = apCO_2. \quad (52)$$

Dacă în ecuația Henderson-Hasselbalch (relația 30) CO_2 este înlocuit cu $apCO_2$, relația devine:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{apCO_2}. \quad (53)$$

Metodele analitice menționate mai înainte permit determinarea CO_2-ului total din care poate fi calculată concentrația $[HCO_3^-]$ plasmatic:

$$[CO_2\text{-total}] = [CO_2] + [HCO_3^-], \quad (54)$$

de unde:

$$[HCO_3^-] = [CO_2\text{-total}] - [CO_2]. \quad (55)$$

Substituind ecuația 52 cu ecuația 54:

$$[HCO_3^-] = [CO_2\text{-total}] - apCO_2. \quad (56)$$

În această situație, ecuația 53 va deveni:

$$pH = pK + \log \frac{[CO_2\text{-total}] - apCO_2}{apCO_2}. \quad (57)$$

Această ecuație conține două constante măsurate: pH-ul și CO_2-total. Cînd ecuația este utilizată pentru plasmă la temperatura organismului și cînd $[CO_2$-total] este exprimat în mEq/l iar pCO_2 în mmHg, cunoscînd că pK al sistemului bicarbonat este de 6,10, iar coeficientul a = 0,0301, ecuația 57 devine:

$$pH = 6{,}10 + \log \frac{[CO_2\text{-total}] - 0{,}0301\ pCO_2}{0{,}0301\, pCO_2}. \quad (58)$$

Dacă din cele trei necunoscute ale ecuației (pH, CO_2-total și pCO_2) cunoaștem două (determinate direct), a treia poate fi calculată cu suficientă

precizie. Întrucît [CO_2-total] este exprimat uneori în volume CO_2/100 ml, transformarea în mEq/l se face împărțind volumele/100 ml la 2,226 (o moleculă gram de CO_2 la temperatură și presiune standard ocupă 22,25 l).

În tabelul XXII redăm după Davenport (393) valorile *p*H-ului și ale [CO_2-total] în sîngele arterial și venos. Din metodologia descrisă pentru determinarea [CO_2-total] reiese că plasma separată a bolnavului este echilibrată cu pCO_2 la 40 mmHg, valoarea normală. Evident, pCO_2 a bolnavului poate fi mai mare sau mai mică. Întrucît la pCO_2 de 40 mmHg concentrația [CO_2] plasmatic este de 1,2 mMol/l (40 × 0,03), valoarea [HCO_3^-] este dedusă simplu:

$$[HCO_3^-] = [CO_2\text{-total}] - 1{,}2\ \text{mMol/l}. \quad (59)$$

TABELUL XXII

Valorile pH-ului și analiza gazului carbonic total în cîte un eșantion de sînge arterial și venos.

	Sînge arterial	Sînge venos
*p*H măsurat	7,44	7,39
CO_2-total, volume/100 ml	59,4	62,2
CO_2-total, mMol/l	26,7	27,8
pCO_2 mmHg	39	45
[CO_2], mMol/l	1,2	1,4
[HCO_3^-], mMol/l	25,5	26,4

6. Presiunea parțială a CO_2

Indicatorul componentei respiratorii care intervine în determinarea echilibrului acidobazic este pCO_2 exprimată în mmHg sau [CO_2] exprimată în mMol/l. În mod normal, pCO_2 din sîngele arterial este de 40 ± 2 mmHg, iar în sîngele venos 44 ± 2 mmHg, care exprimat în [CO_2] reprezintă 1,2 și respectiv 1,3 mMol/l. O creștere a pCO_2 (hipercapnie) indică o acidoză respiratorie, care poate fi primitivă (de origine periferică sau centrală) sau secundară (reacție compensatorie la o creștere a HCO_3^- plasmatic). O scădere a pCO_2 (hipocapnie) indică o alcaloză respiratorie care poate fi primitivă (în hiperventilația din hiperexcitabilitatea crescută a centrului respirator) sau secundară (reacția compensatorie la o scădere a [HCO_3^-], adică la o scădere de *p*H). Evident, valoarea pCO_2 prin ea însăși nu dă nici o indicație privitoare la semnificația sa. În acest sens, datele clinice sînt de neînlocuit.

Măsurarea *directă* a pCO_2 cu ajutorul unui electrod special este posibilă (1461, 1464, 1747). Aparatul folosit este însă sensibil și ușor deteriorabil. El constă dintr-o membrană de plastic ce separă sîngele cercetat de o soluție de [HCO_3^-] în concentrație cunoscută. După un timp scurt (cca 1 min), pCO_2 din soluția testată se echilibrează cu soluția de [HCO_3^-], al cărei *p*H se modifică. Cunoscînd atît concentrația inițială a [HCO_3^-], cît și *p*H-ul nou al soluției, calculul pCO_2 poate fi obținut din ecuația Henderson-Hasselbalch. Dispozitivul este astfel construit, încît răspunsul la modificarea de *p*H este tradus pe scală indicînd direct valoarea pCO_2.

În mod obișnuit, pCO_2 este *calculat* pe baza valorilor *p*H-ului și a [HCO_3^-] plasmatic, determinat ca [CO_2-total]. Conform formulei 58:

$$pCO_2 = \frac{[CO_2\text{-total}]}{0{,}0301\ [10^{pH - 6{,}1 + 1}]}. \quad (60)$$

Calculele folosind ecuațiile 58 și 60 pentru toate combinațiile posibile de *p*H și [HCO_3^-] au dus la întocmirea

unor tabele care, prin numărul mare al variantelor ce indică diferitele pCO_2, sînt greu de folosit. Pe baza lor au fost întocmite o serie de nomograme (393, 1066, 1461, 1494, 1657) pe care figurează trei trepte, pentru pH, HCO_3^- și pCO_2, avînd o lungime și o poziție corespunzătoare relațiilor dintre ele. Dacă două din cele trei valori (în cazul nostru pH și HCO_3^-) sînt cunoscute, a treia (în cazul nostru pCO_2) poate fi citită direct la intersecția scalei respective (fig. 61).

Determinarea pCO_2 sanguin indică valoarea existentă în aerul alveolar. Dacă pCO_2 din alveole se modifică (prin hiperventilație sau hipoventilație) aceleași modificări vor apărea și în sîngele arterial.

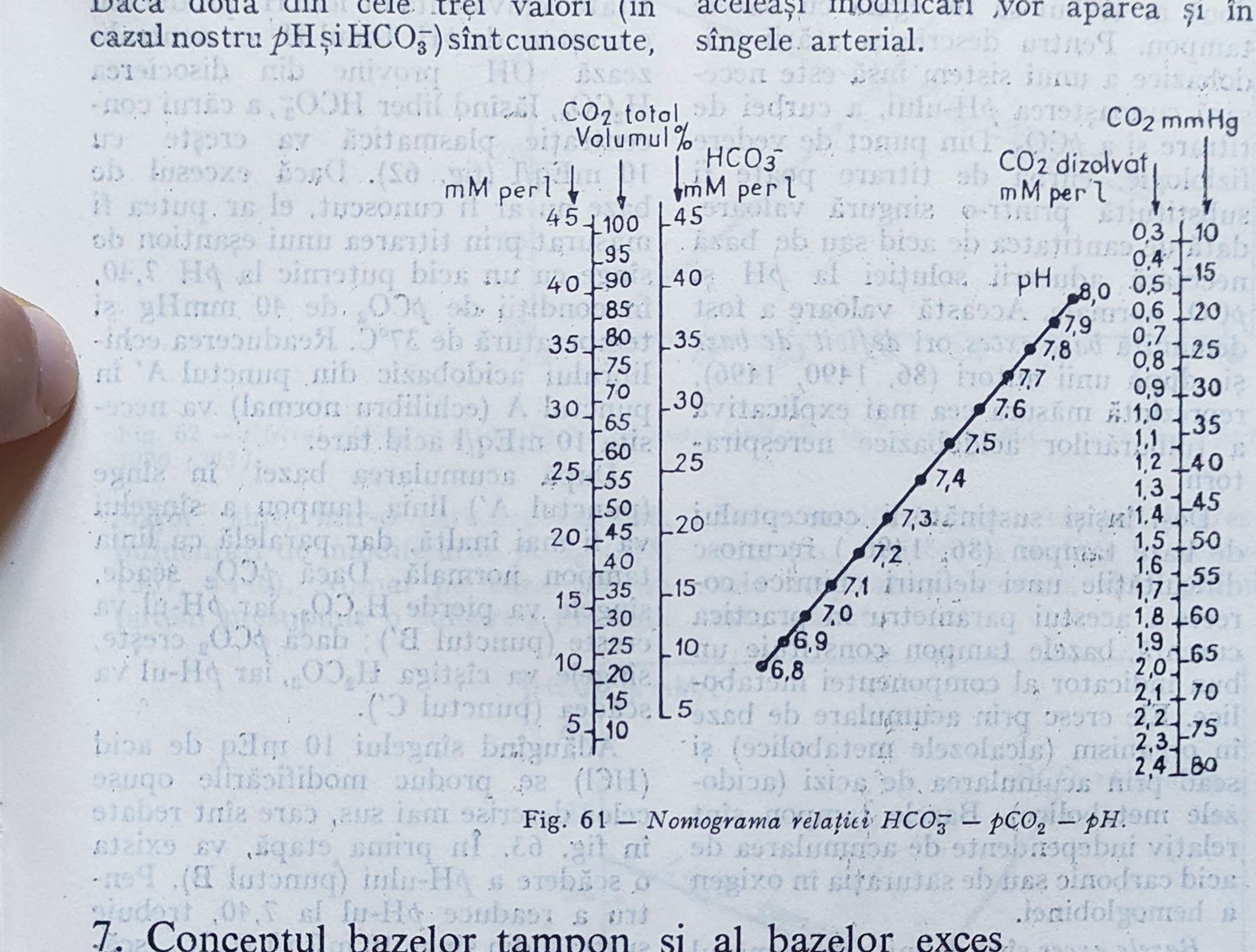


Fig. 61 — *Nomograma relației* $HCO_3^- - pCO_2 - pH$.

7. Conceptul bazelor tampon și al bazelor exces

Arătam că indicatorul metabolic obișnuit este $[HCO_3^-]$ plasmatic. Henderson (713), cu mai mult de jumătate de secol în urmă, concepea sîngele ca o soluție de bicarbonat, în care o modificare a acestuia este proporțională cu baza sau acidul tare adăugat. Totuși, se știe în prezent că puterea tampon a sîngelui este determinată nu numai de $[HCO_3^-]$ plasmatic, ci și de alte substanțe tampon aflate în plasmă și în special în eritrocite (proteinat, hemoglobinat, $HPO_4^=$). Suma acestora este dependentă de concentrația de hemoglobină și variază între 40 și 50 mEq/l. Valoarea se citește direct pe nomograma Siggaard-Andersen în cadrul investigației ASTRUP.

Conceptul bazelor tampon a fost introdus în 1948 de Singer și Hastings (1506), ca indicator al excesului de acizi sau de baze nevolatile din sînge.

Ei au încercat să exprime cantitatea de acid sau de bază din sînge ca valoare electrolitică, lucru în fapt imposibil, întrucît starea electrolitică și cea acidobazică sînt conceptual diferite (1490, 1496). Pentru descrierea stării electrolitice este necesară dozarea Cl^-, HCO_3^-, proteinat, astfel încît suma ultimelor două ar trebui să fie egală cu bazele tampon. Pentru descrierea stării acidobazice a unui sistem însă este necesară cunoașterea pH-ului, a curbei de titrare și a pCO_2. Din punct de vedere fiziologic, curba de titrare poate fi substituită printr-o singură valoare, dată de cantitatea de acid sau de bază necesară aducerii soluției la pH și pCO_2 normale. Această valoare a fost denumită *baze exces* ori *deficit de baze* și, după unii autori (86, 1490, 1496), reprezintă măsura cea mai explicativă a tulburărilor acidobazice nerespiratorii.

Deși înșiși susținătorii conceptului de baze tampon (86, 1496) recunosc dificultățile unei definiri chimice corecte a acestui parametru în practica curentă, bazele tampon constituie un bun indicator al componentei metabolice. Ele cresc prin acumulare de baze în organism (alcalozele metabolice) și scad prin acumularea de acizi (acidozele metabolice). Bazele tampon sînt relativ independente de acumularea de acid carbonic sau de saturația în oxigen a hemoglobinei.

Bazele exces sînt definite ca numărul de mEq de acid ori de bază necesari a titra un litru de sînge pînă la pH 7,40, la 37°C, pCO_2 fiind ținută constant la 40 mmHg. În alcaloză, cantitatea de acizi (mEq) necesari titrării respective indică cantitatea de baze aflate în exces. În acidoză, cantitatea de baze (mEq) necesare titrării respective indică cantitatea de acizi aflați în exces sau, cu alte cuvinte, cantitatea de baze (deficit de baze) consumate de către invazia acidă respectivă. Bazele exces—deficitul de baze constituie deci un indicator al severității acidozei sau alcalozei.

Înțelegerea noțiunii de baze exces este facilitată de două exemple, pe care le redăm după Davenport (393). Adăugarea sîngelui de 10 mEq/l a unei baze (NaOH) sustrage sîngelui o cantitate echivalentă de ioni H^+ producînd o creștere de pH. Ionul H^+ ce neutralizează OH^- provine din disocierea H_2CO_3, lăsînd liber HCO_3^-, a cărui concentrație plasmatică va crește cu 10 mEq/l (fig. 62). Dacă excesul de baze nu ar fi cunoscut, el ar putea fi măsurat prin titrarea unui eșantion de sînge cu un acid puternic la pH 7,40, în condiții de pCO_2 de 40 mmHg și temperatură de 37°C. Readucerea echilibrului acidobazic din punctul A′ în punctul A (echilibru normal) va necesita 10 mEq/l acid tare.

După acumularea bazei în sînge (punctul A′) linia tampon a sîngelui va fi mai înaltă, dar paralelă cu linia tampon normală. Dacă pCO_2 scade, sîngele va pierde H_2CO_3, iar pH-ul va crește (punctul B′) ; dacă pCO_2 crește, sîngele va cîștiga H_2CO_3, iar pH-ul va scădea (punctul C′).

Adăugînd sîngelui 10 mEq de acid (HCl) se produc modificările opuse celor descrise mai sus, care sînt redate în fig. 63. În prima etapă, va exista o scădere a pH-ului (punctul B). Pentru a readuce pH-ul la 7,40, trebuie sustrași din sînge 10 mEq/l H_2CO_3, scăzînd paralel $[HCO_3^-]$ cu 10 mEq/l. Deficitul de baze va fi deci de 10 mEq/l (punctul A′). Titrarea sîngelui la pH 7,40 și pCO_2 40 mmHg la 37°C dă valoarea deficitului de baze.

Conceptul de baze exces și de baze tampon nu aduce informații mult diferite de cele furnizate de $[HCO_3^-]$ plasmatic. Modificările bazelor exces și a bazelor tampon merg paralel cu cele ale $[HCO_3^-]$ plasmatic. Toți acești parametri metabolici au același dezavantaj

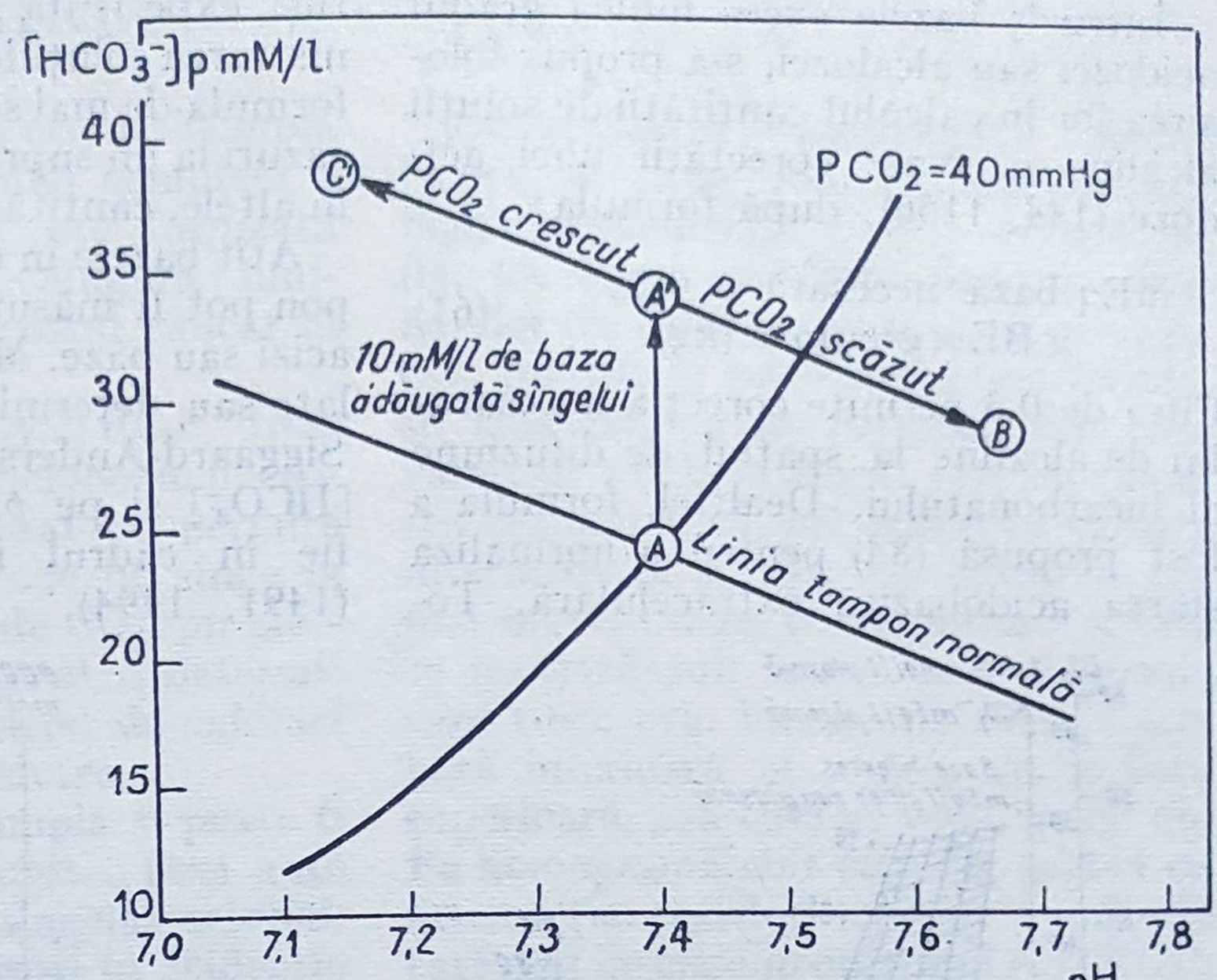


Fig. 62 — *Efectul adăugării a 10 mEq NaOH asupra pH-ului în funcție de pCO_2, după Davenport, 1970 (393).*

major: sînt, într-o oarecare măsură, influențați de modificările pCO_2 (518, 1337, 1440). Numai pe baza lor nu putem presupune o valoare a pH-ului. De exemplu, bazele exces pot fi crescute (ca, dealtfel, și HCO_3^-) în acidozele respiratorii cronice, deși pH-ul este scăzut.

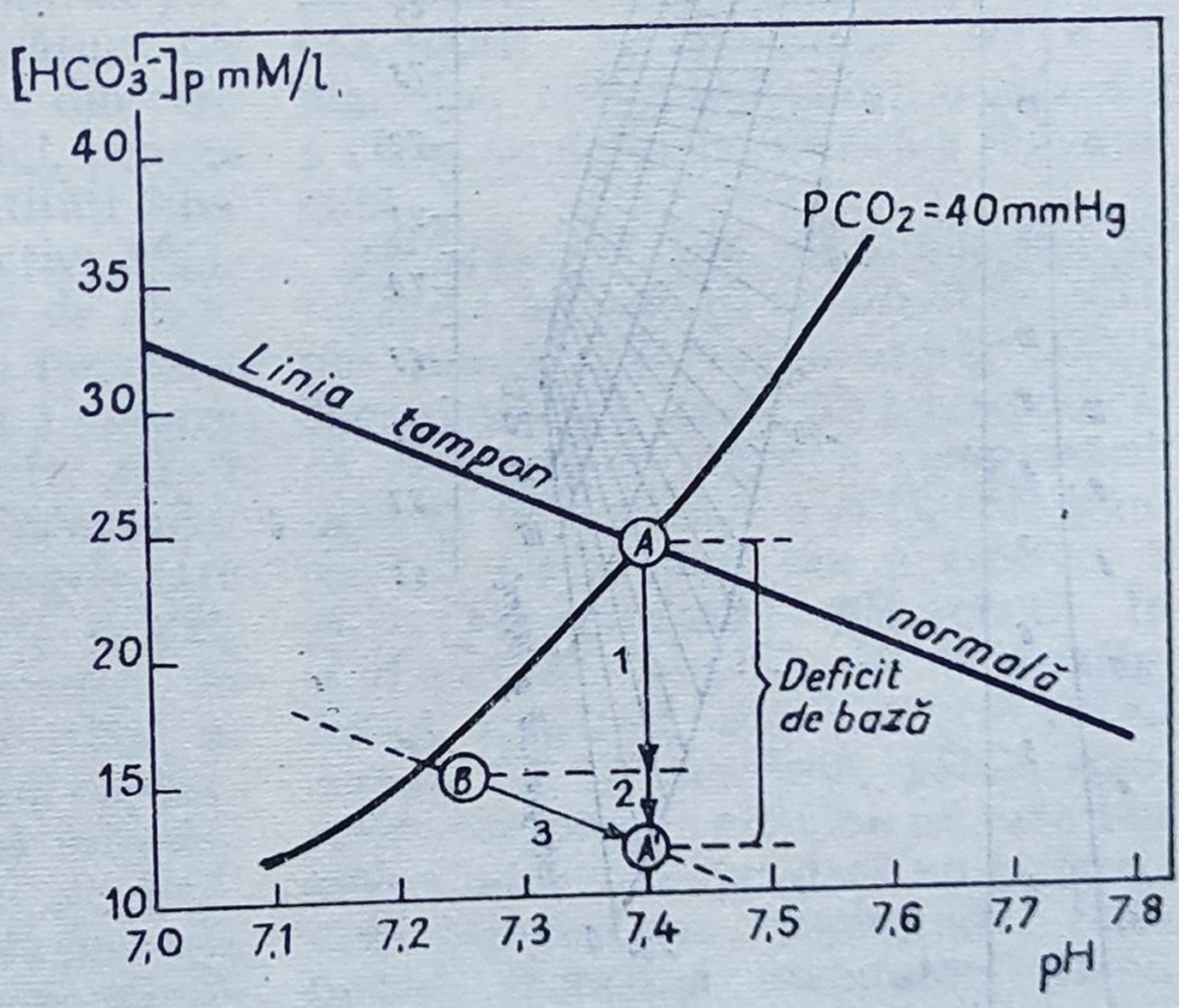


Fig. 63 — *Efectul adăugării a 10 mEq HCl asupra pH-ului, în condițiile unei pCO_2 constante, după Davenport, 1970 (393).*

Întrucît bazele exces indică gradul acidozei sau alcalozei, s-a propus folosirea lor în calculul cantității de soluții alcaline necesare corectării unei acidoze (144, 1156), după formula:

$$\text{mEq bază necesară} = 0{,}3 \times \text{BE} \times \text{greutate (kg)}. \quad (61)$$

Cifra de 0,3 permite corecția necesarului de alcaline la spațiul de difuziune al bicarbonatului. Dealtfel, formula a fost propusă (84) pentru a normaliza starea acidobazică extracelulară. Totuși, experiența clinică arată că administrarea soluțiilor alcaline în raport cu formula de mai sus poate duce în unele cazuri la un supratratament, în timp ce în altele, cantitățile pot fi insuficiente.

Atît bazele în exces cît și bazele tampon pot fi măsurate titrînd sîngele cu acizi sau baze. Mai ușor, ele sînt calculate sau determinate pe nomogramele Siggaard-Andersen fie pe baza valorilor $[HCO_3^-]$ și pe pH plasmatic (fig. 64), fie în cadrul investigației ASTRUP (1491, 1494).

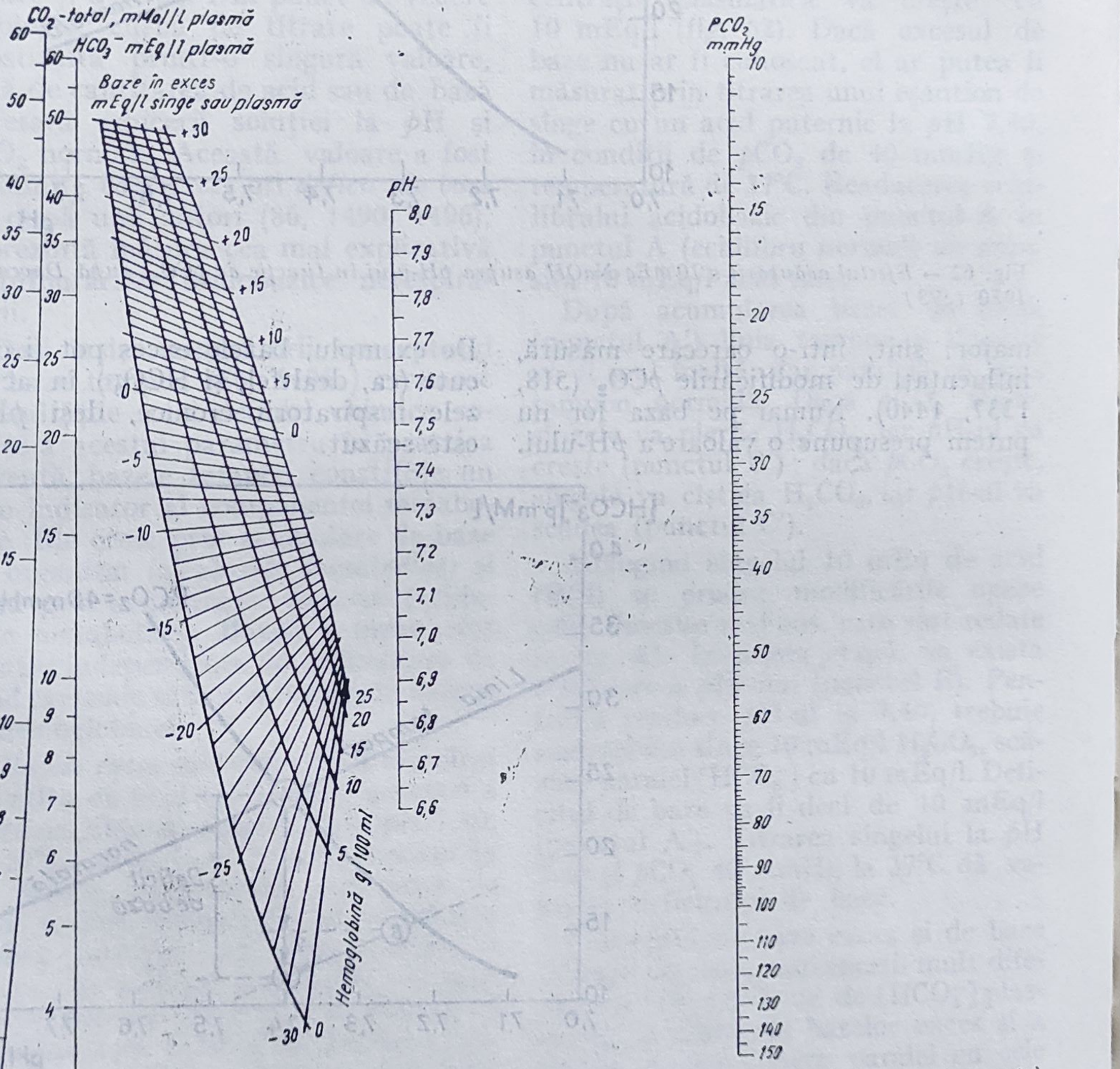


Fig. 64 — Nomograma Siggaard-Andersen privind interrelațiile unor parametri acidobazici.

8. Investigația ASTRUP

Valoarea informativă cea mai simplă și în același timp cea mai completă a echilibrului acidobazic este furnizată de metoda ASTRUP. Singura limitare a folosirii ei este costul ridicat al aparaturii folosite.

Microechipamentul ASTRUP (Radiometer, Copenhaga) include un microtonometru termostabilizat ce permite echilibrarea a două probe de sînge la două tensiuni diferite ale CO_2, un electrod capilar de sticlă pentru determinarea pH-ului, un electrod de calomel de referință și un pH-metru.

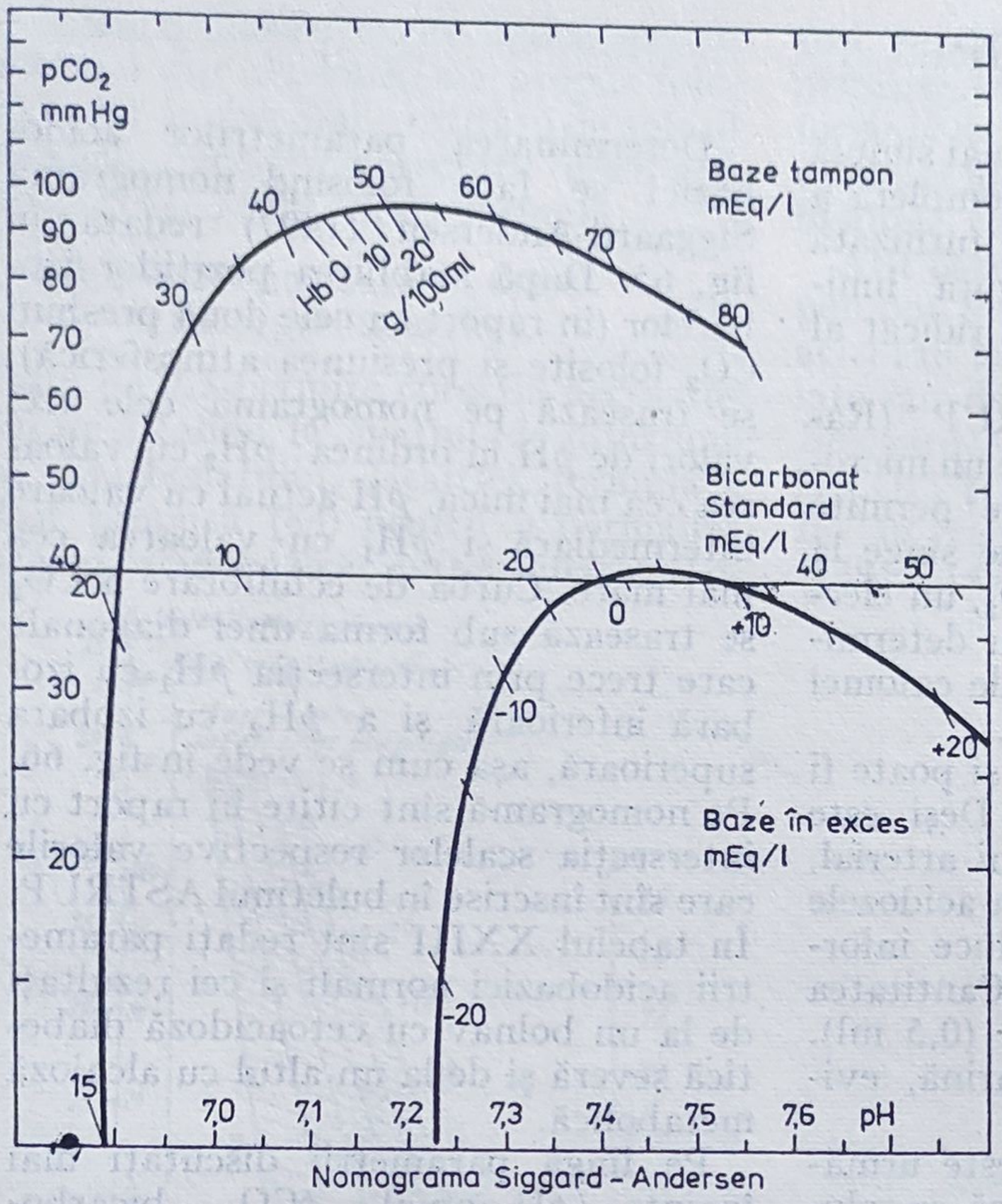
Determinarea este simplă și poate fi efectuată în cîteva minute. Deși este preferabilă recoltarea sîngelui arterial, în mod obișnuit, în special în acidozele metabolice sîngele venos aduce informații suficient de precise. Cantitatea de sînge necesară este mică (0,5 ml). Recoltarea se face pe heparină, evitîndu-se aspirarea aerului.

Tehnica de determinare este următoarea: aparatul se etalonează cu soluțiile tampon Radiometer avînd un pH de 6,84 și 7,38. Cîteva picături de sînge sînt introduse în fiecare din cele două lăcașuri ale tonometrului, pentru a veni în contact cu două cantități diferite de CO_2 (4% și respectiv 8%). Difuzarea gazului în probele de sînge este facilitată de punerea în funcție a unui agitator mecanic. După 3 minute se determină trei valori de pH: pH-ul actual obținut din sîngele bolnavului rămas în seringă; pH$_1$ din sîngele care a venit în contact cu CO_2 4% și pH$_2$ din sîngele care a venit în contact cu CO_2 8%. Determinarea pH-urilor se face aspirînd sînge în electrodul capilar, iar citirea se efectuează după introducerea electrodului în soluția de KCl. Valoarea pH-ului este indicată pe scala pH-metrului. Pe tot parcursul determinării temperatura este menținută constant la 37°C.

Determinarea parametrilor acidobazici se face folosind nomograma Siggaard-Andersen (1497) redată în fig. 65. După stabilirea pozițiilor izobarelor (în raport cu cele două presiuni CO_2 folosite și presiunea atmosferică), se trasează pe nomogramă cele trei valori de pH în ordinea: pH$_2$ cu valoarea cea mai mică, pH actual cu valoare intermediară și pH$_1$ cu valoarea cea mai mare. Curba de echilibrare a CO_2 se trasează sub forma unei diagonale care trece prin intersecția pH$_1$ cu izobară inferioară și a pH$_2$ cu izobara superioară, așa cum se vede în fig. 66. Pe nomogramă sînt citite în raport cu intersecția scalelor respective valorile care sînt înscrise în buletinul ASTRUP. În tabelul XXIII sînt redați parametrii acidobazici normali și cei rezultați de la un bolnav cu cetoacidoză diabetică severă și de la un altul cu alcaloză metabolică.

Pe lîngă parametrii discutați mai înainte (pH-actual, pCO$_2$, bicarbonat actual, baze tampon, baze exces și CO_2-total) în buletinul ASTRUP mai apar cîțiva indicatori acidobazici a căror semnificație merită a fi cunoscută.

pH standard este pH-ul sîngelui înregistrat în condiții standard de pCO$_2$ (40 mmHg) și temperatură (37°C). Este o măsură cantitativă a modificării respiratorii, adică a compensării, dată fie de o scădere a pCO$_2$ (pH standard < pH actual) sau o creștere a pCO$_2$ (pH standard > pH actual). În mod normal, la pCO$_2$ de 40 mmHg, pH-ul standard este egal cu pH-ul actual. Cu alte cuvinte, pH-ul standard corespunde pH-ului pe care l-ar avea sîngele cercetat dacă nu ar interveni compensarea respiratorie. Înlăturînd elementul respirator, pH-ul standard constituie un indicator al componentei metabolice. Compararea



Nomograma Siggard - Andersen

Fig. 65 — *Nomograma Siggaard-Andersen folosită pentru determinarea paramctrilcr acidcbazici în investigația ASTRUP.*

TABELUL XXIII

Valorile normale ale parametrilor incluși în buletinul Astrup, comparativ cu valorile înregistrate într-o cetoacidoză metabolică severă și o alcaloză metabolică

	Valori normale	Cetoacidoză severă	Alcaloză metabolică
*p*H actual	7,35—7,40	7,23	7,61
*p*H standard	7,35—7,40	7,21	7,62
pCO_2 mmHg	40	19	42
Bicarbonatul standard mEq/l	20—24	14	41
Bazele tampon mEq/l	40—50	29	65
Bazele exces mEq/l	—2 la +2	—17	+18
Bazele tampon normale mEq/l	40—50	46	47
Bicarbonatul actual mEq/l	20—24	8,3	42,1
CO_2 - total mEq/l	24—27	8,9	43,3

*p*H-ului standard cu *p*H-ul actual sugerează destul de precis valoarea celorlalți parametri acidobazici.

Bicarbonatul standard reprezintă HCO_3^- în condiții de standardizare (*p*CO_2 de 40 mmHg, saturație a Hb

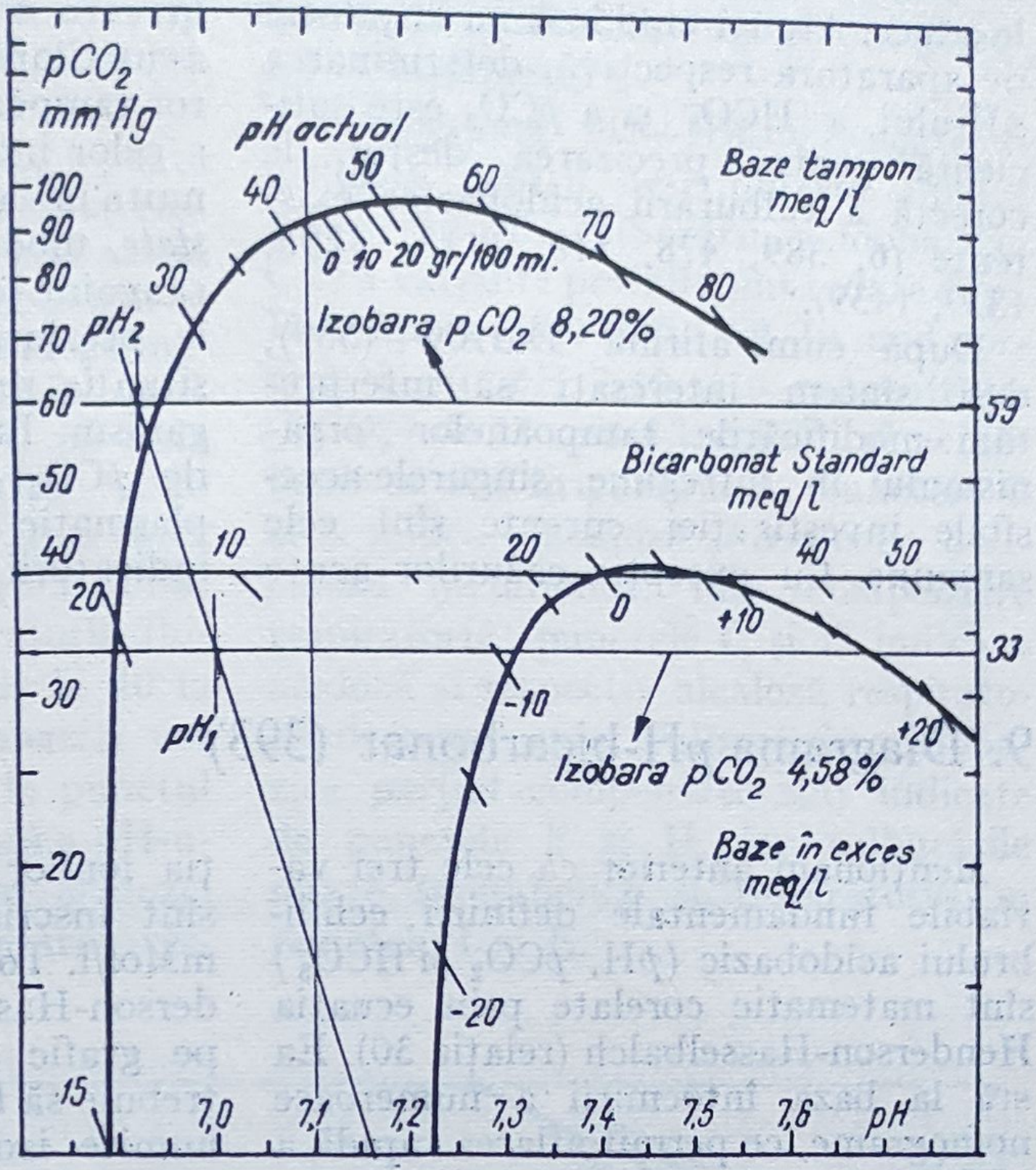


Fig. 66 — *Calculul parametrilor acidobazici pe nomograma Siggaard-Andersen.*

cu O_2 de 100%, la 37°C), indicînd valoarea pe care HCO_3^- plasmatic ar avea-o dacă nu ar interveni compensarea respiratorie. Noțiunea, introdusă de Hasselbalch (686), a fost fundamentată ulterior (83, 805, 1655) pentru a indica componenta metabolică (creștere în alcalozele metabolice, scădere în acidozele metabolice). Întrucît modificarea bicarbonatului standard depinde și de capacitatea tampoanelor nebicarbonate, ea nu indică cantitatea de baze sau de acizi adăugate (1497). Deviația bicarbonatului standard față de valoarea normală (24 mEq/l) se află în relație cu bazele exces care pot fi deduse astfel:

baze exces = Δ bicarbonat standard × 1,2. (62)

Factorul 1,2 este valabil pentru o concentrație normală de Hb (15 g la 100 ml) și pentru o Δ a bicarbonatului standard mai mică de ±10 mEq/l.

Bazele tampon normale reprezintă valoarea teoretică la care s-ar ridica bazele tampon dacă nu ar exista un deficit de baze. La individul normal, cînd bazele exces sînt zero, bazele tampon normale sînt egale cu bazele tampon. Diferența dintre bazele tampon și bazele tampon normale este egală cu bazele exces (1495).

O privire atentă asupra celor 9 parametri din buletinul ASTRUP arată că informațiile pe care această investigație le aduce nu diferă mult de cele furnizate numai de valorile *p*H-ului, pCO_2-ului și $[HCO_3^-]$. Evident, această metodă este preferabilă atît prin simplitatea și rapiditatea determinării, cît și prin bogăția informațiilor pe care

le aduce. Atunci cînd însă nu dispunem de aparatura respectivă, determinarea pH-ului, a $[HCO_3^-]$ și a pCO_2 este suficientă pentru precizarea destul de corectă a tulburării acidobazice existente (6, 389, 478, 518, 1118, 1205, 1337, 1439).

După cum afirmă Darrow (389), deși sîntem interesați să interpretăm modificările tampoanelor organismului în întregime, singurele accesibile investigației curente sînt cele sanguine. Cu excepția cazurilor acute în care o tulburare acidobazică nu a avut timp să ducă la intervenția tuturor tampoanelor organismului (inclusiv a celor intracelulare), în cazurile obișnuite în care s-a realizat deja un *steady state*, modificările pe care tampoanele sanguine (în speță ale bicarbonatului) le prezintă exprimă destul de fidel situația reală existentă în întregul organism. Influența pe care modificarea de pCO_2 o exercită asupra $[HCO_3^-]$ plasmatic se manifestă pentru toți indicatorii metabolici.

9. Diagrama pH-bicarbonat (393)

Menționam anterior că cele trei variabile fundamentale definirii echilibrului acidobazic (pH, pCO_2 și HCO_3^-) sînt matematic corelate prin ecuația Henderson-Hasselbalch (relația 30). Ea stă la baza întocmirii a numeroase nomograme, ce permit aflarea rapidă a pCO_2 (parametrul cel mai dificil determinabil direct, atunci cînd cunoaștem pH și $[HCO_3^-]$). Rapoartele existente între cele trei variabile sînt înscrise în diagrama din fig. 67. Pe ordonată sînt înscrise în partea de jos valorile pH, iar în partea de sus concentrația ionilor H^+ în nMol/l. Pe abscisă sînt înscrise concentrația $[HCO_3^-]$ în mMol/l. Tot în raport cu ecuația Henderson-Hasselbalch (30) sînt marcate pe grafic punctele pentru care CO_2 trebuie să fie 80, 60, 40 sau 20 mmHg, numite izobare ale pCO_2. Dacă, de exemplu, pCO_2 este constantă la 40 mmHg, iar pH-ul variabil, concentrația HCO_3^- va fi aflată din ecuația Henderson-Hasselbalch (30). La un pH de 7,60 calculul va indica o concentrație $[HCO_3^-]$ de 37,9 mMol/l:

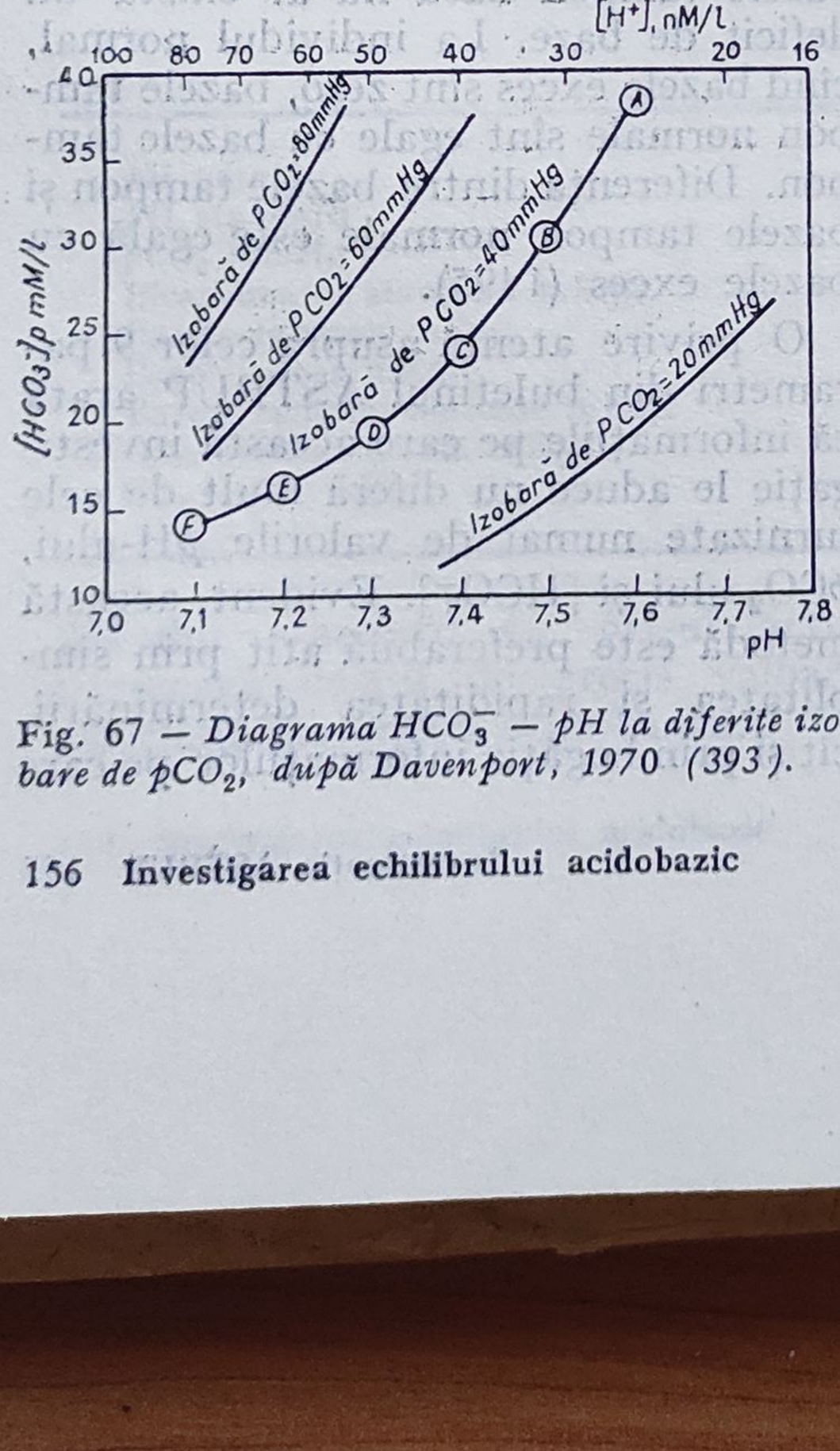


Fig. 67 — Diagrama HCO_3^- — pH la diferite izobare de pCO_2, după Davenport, 1970 (393).

$$7{,}60 = 6{,}10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{(0{,}0301)\ (40)} \quad (63)$$

$$1{,}50 = \log \frac{[HCO_3^-]}{1{,}2} \quad (64)$$

1,50 este logaritmul lui 31,6, deci

$$31{,}6 = \frac{[HCO_3^-]}{1{,}2}, \text{ adică} \quad (65)$$

$$[HCO_3^-] = 37{,}9 \text{ mMol/l}. \quad (66)$$

Prin același calcul poate fi obținută concentrația plasmatică HCO_3^- la diferite valori de pH. Izobara pCO_2,

de 40 mmHg poate fi trasată prin punctele astfel stabilite (A, B, C, D, E și F). În același mod sînt calculate și izobarele altor presiuni ale CO_2.

Pe nomograma $pH-[HCO_3^-]$ poate fi apreciat elementul compensator respirator într-o tulburare acidobazică. În fig. 68 sînt indicate modificările care survin în timpul unei acidoze metabolice. Parametrii acidobazici normali se găsesc în punctul A, pe linia tampon normală. Adăugarea unui acid are tendința să scadă pH-ul către punctul B (pH 7,15). Întrucît însă, datorită compensării respiratorii (hiperventilație), pCO_2 scade de la 40 la 20 mmHg, parametrii acidobazici vor ajunge nu în punctul B, ci în punctul C, prevenind scăderea marcată a pH-ului. În organism dezvoltarea acidozei antrenează automat compensarea respiratorie, astfel încît calea urmată de echilibrul acidobazic merge din punctul A în punctul C.

Nomograma $pH-[HCO_3^-]$ poate fi utilizată pentru determinarea tipului și severității tulburării acidobazice. Cele 8 variante posibile sînt redate după Davenport (393) în fig. 69. În mod normal, la un pH 7,40 și o concentrație $[HCO_3^-]$ de 27 mMol/l, echilibrul acidobazic se află în punctul A. Punctele G și D indică o acidoză și respectiv o alcaloză metabolică, fără compensare respiratorie; punctele C și D indică o acidoză și respectiv alcaloză respiratorie decompensate. Tulburările acidobazice parțial compensate sînt indicate de punctele F și H, iar tulburările mixte (metabolice și respiratorii) în punctele I și E.

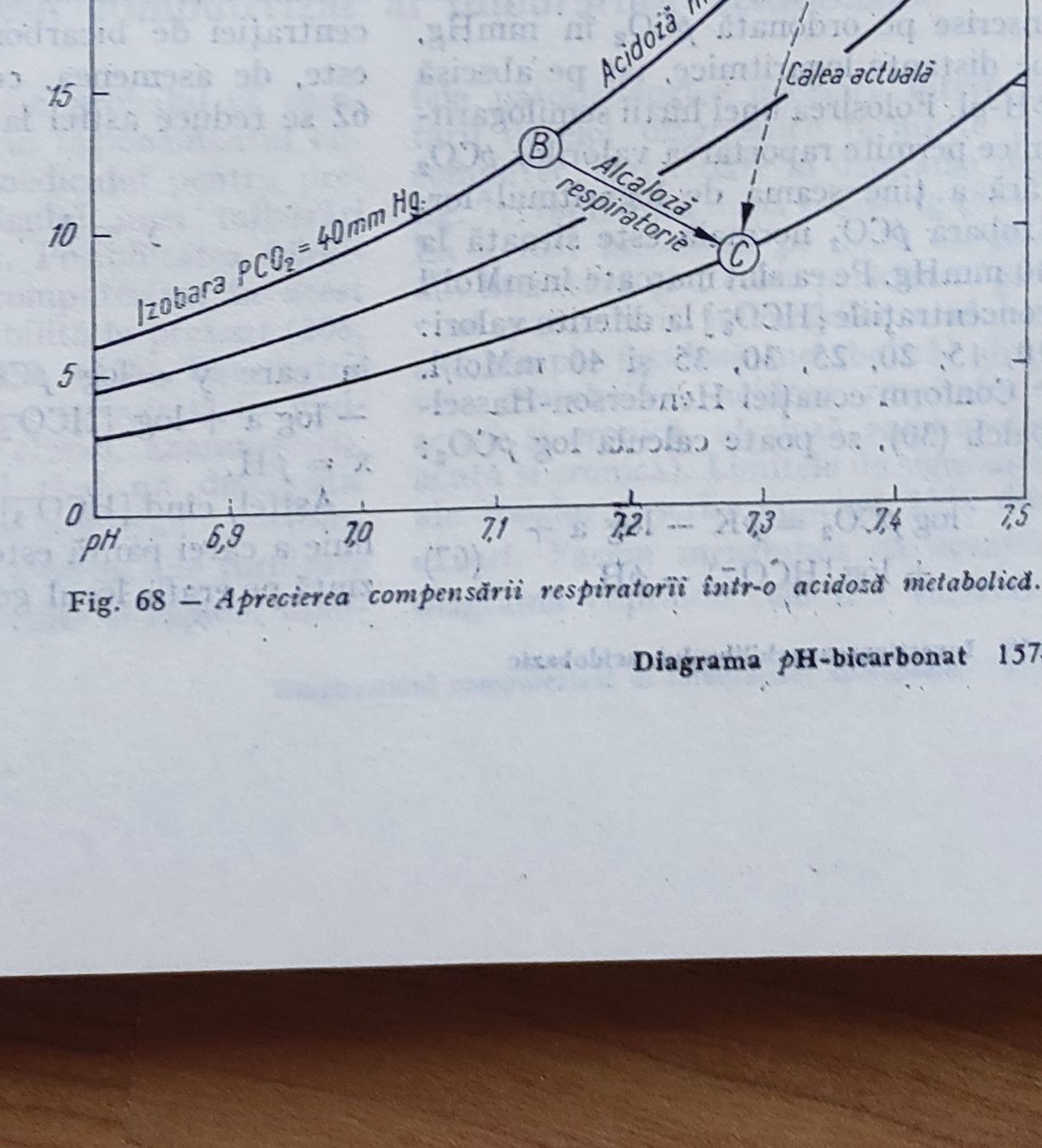


Fig. 68 — *Aprecierea compensării respiratorii într-o acidoză metabolică.*

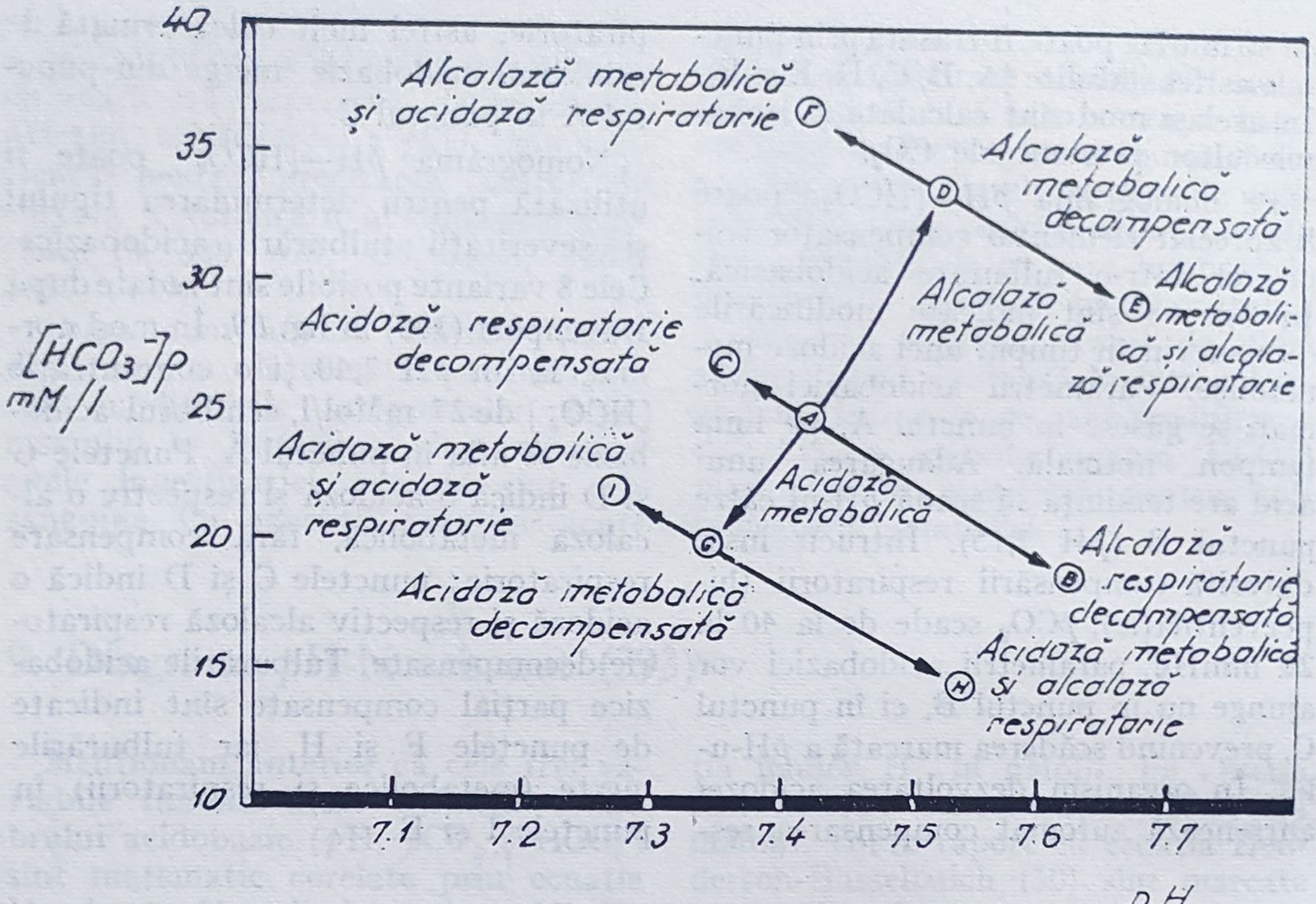


Fig. 69 — *Variantele acidobazice înscrise pe nomograma pH — HCO_3^- — pCO_2, după Davenport, 1970 (393).*

10. Diagrama *p*H — log pCO_2 (393)

În această diagramă (fig. 70) sînt înscrise pe ordonată pCO_2 în mmHg, pe distanțe logaritmice, iar pe abscisă *p*H-ul. Folosirea unei hîrtii semilogaritmice permite raportarea valorilor pCO_2 fără a ține seama de logaritmul lor. Izobara pCO_2 normală este situată la 40 mmHg. Pe ea sînt marcate în mMol/l concentrațiile $[HCO_3^-]$ la diferite valori: 10, 15, 20, 25, 30, 35 și 40 mMol/l.

Conform ecuației Henderson-Hasselbalch (30), se poate calcula log pCO_2:

$$\log pCO_2 = pK - \log a + \log [HCO_3^-] - pH. \quad (67)$$

Pentru orice valoare constantă a concentrației de bicarbonat, log $[HCO_3^-]$ este, de asemenea, constant. Ecuația 62 se reduce astfel la o linie dreaptă:

$$y = A + bx, \quad (68)$$

în care $y = \log pCO_2$; $= (pK - \log a + \log [HCO_3^-])$; $b = -1$ iar $x = pH$.

Astfel, cînd $[HCO_3^-]$ este constant, o linie a cărei pantă este de (—1) reprezintă pe grafic locul geometric al tutu-

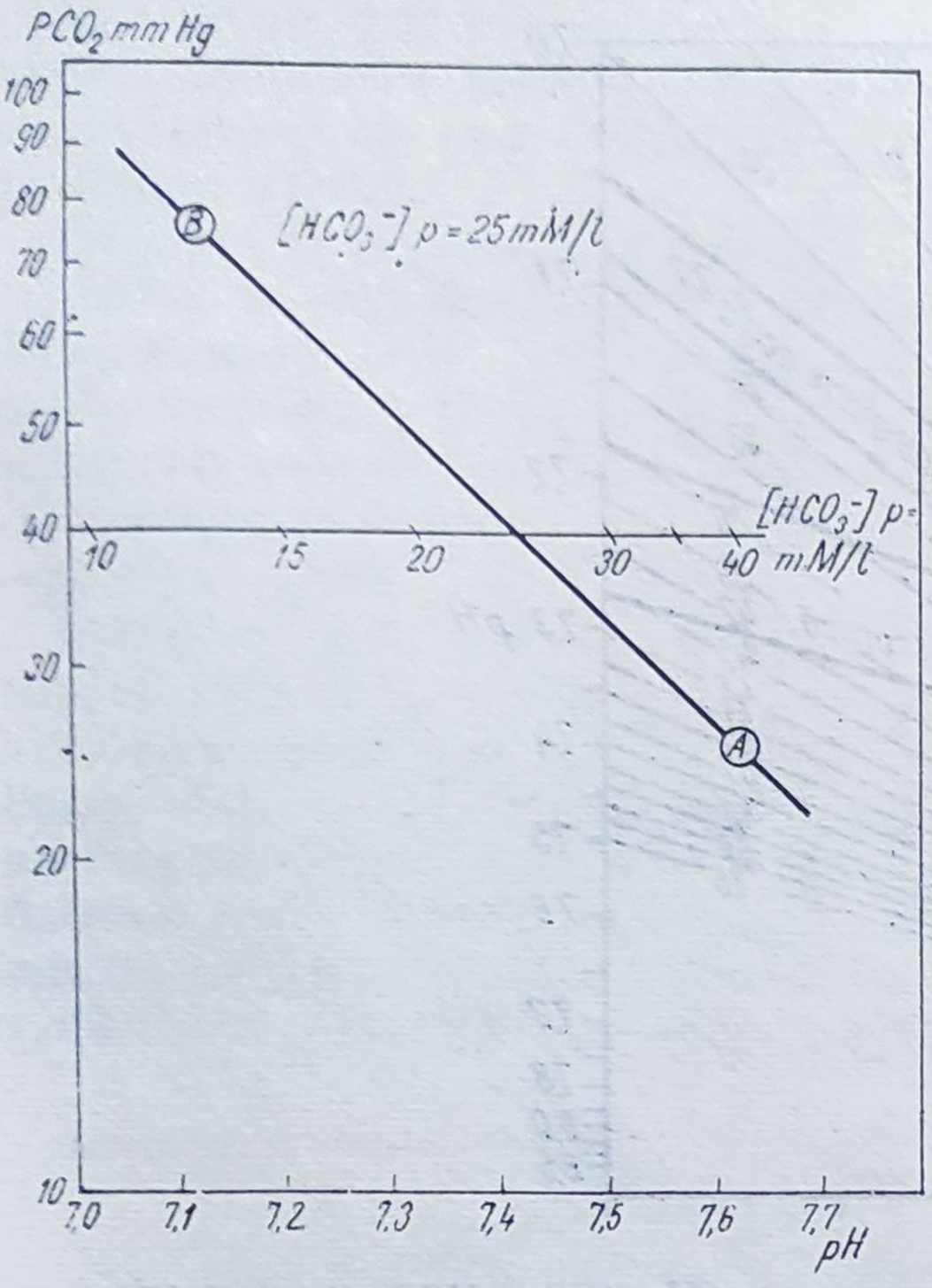


Fig. 70 — *Diagrama pH — log pCO_2, după Davenport, 1970 (393).*

ror combinațiilor de pH și de log $p\mathrm{CO_2}$, satisfăcînd ecuația (30) și ecuația (67). Această linie a concentrației constante a bicarbonatului este pentru diagrama pH — log $p\mathrm{CO_2}$ echivalentul izobarei pe diagrama pH — bicarbonat.

Diagrama pH — log $\mathrm{CO_2}$ aduce aceleași informații ca diagrama pH—bicarbonat. Ea permite identificarea stării acidobazice a bolnavului în raport cu zona în care se înscriu parametrii acidobazici: *acidoză respiratorie* în regiunea superioară și *alcaloză respiratorie* în regiunea inferioară a izobarei $p\mathrm{CO_2}$ 40 mmHg; *acidemie* în zona situată la stînga pH-ului normal, *alcalemie* în zona situată la dreapta ei; *exces de baze* în zona situată deasupra și la dreapta liniei tampon normale; *deficit de baze* în zona situată sub și la stînga liniei tampon.

Alte numeroase diagrame, al căror număr se ridica în 1976 la 95 (394, 637), încearcă ameliorarea reprezentării grafice a echilibrului acidobazic în raport cu două sau trei variabile sau chiar cuantificarea excesului sau deficitului de baze (637).

11. Diagnosticul computerizat al tulburărilor acidobazice

Este foarte puțin probabil că computerul va înlocui raționamentul clinico-biologic al medicului pentru precizarea diagnosticului unei tulburări acidobazice (518). Posibilitatea folosirii unui sistem computerizat în acest sens este bine stabilită în prezent (208, 209, 345, 604, 1432, 1556). Parametrii incluși în computer trebuie să fie multipli (biologici, clinici, anamnestici), vizînd în primul rînd un diagnostic diferențial al tulburărilor posibile. Pentru a fi utile, informațiile furnizate trebuie să fie succinte și rapide. Limitele patofiziologice necesare interpretării datelor diagnostice furnizate de computer sînt redate în diagrama din fig. 71, reprodusă după Goldberg (604). Ea a fost întocmită pe baza datelor din literatură și a celor personale, privind parametrii tulburărilor acidobazice simple (acidoză metabolică, alcaloză metabolică, acidoză respiratorie acută și cronică, alcaloză respiratorie acută și cronică). Limitele de siguranță ale zonelor descrise cuprind 95% din cazuri. Facem mențiunea că această diagramă cuprinde cele trei variabile

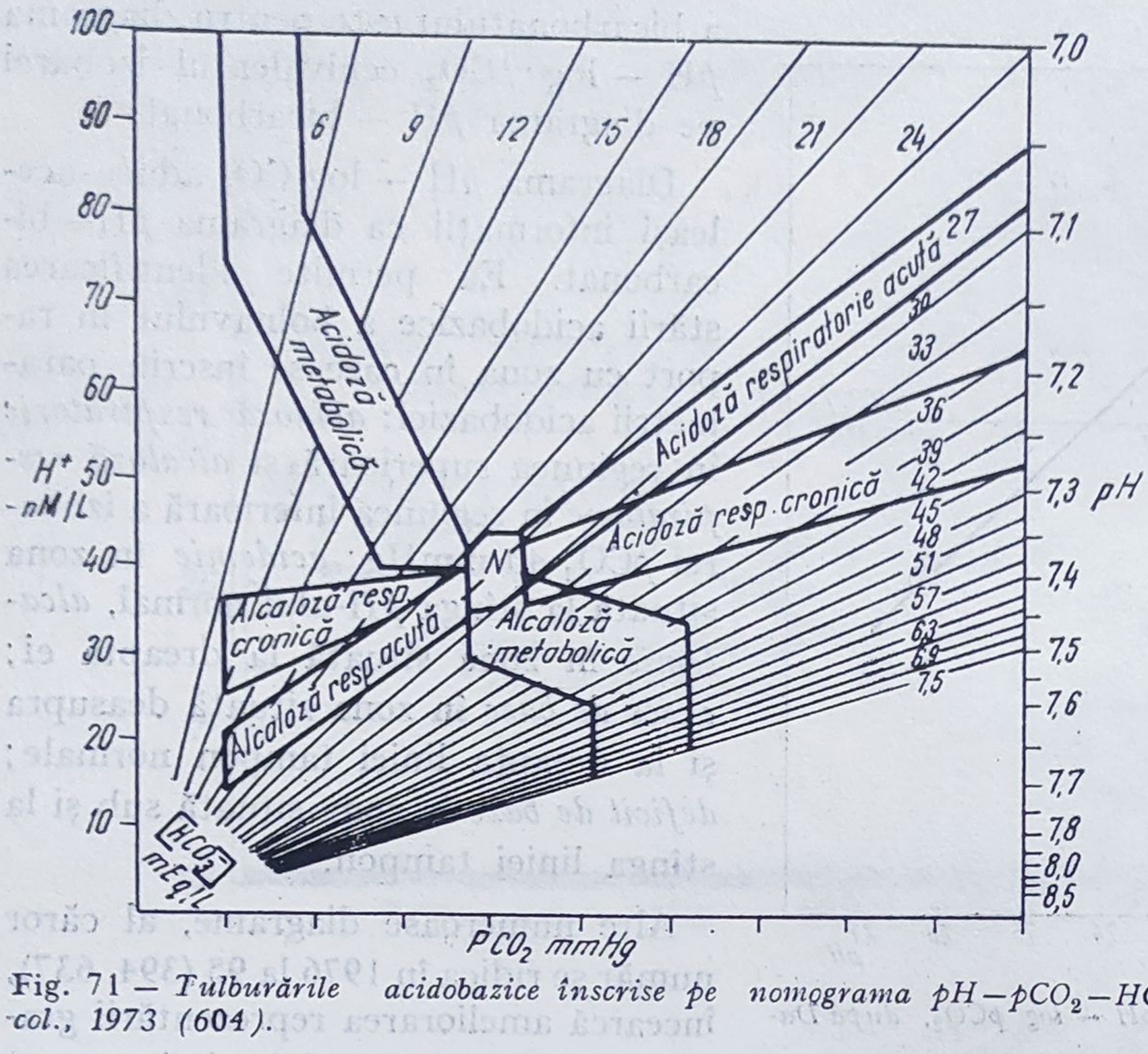


Fig. 71 — *Tulburările acidobazice înscrise pe nomograma pH—pCO_2—HCO, după Goldberg și col., 1973 (604).*

fundamentale definirii echilibrului acidobazic: *p*H-ul (exprimat logaritmic) și concentrația ionilor H^+ în nEq/l; pCO_2 exprimat în mmHg și $[HCO^-_3]$ care apare ca izobare, exprimat în mEq/l. Dacă ne referim la acest din urmă parametru, considerat ca exprimînd componenta metabolică, se va observa că el este influențat într-o măsură mai mare sau mai mică de toate tulburările respiratorii. În alcaloza respiratorie acută, $[HCO^-_3]$ scade în mod considerabil, deși în perioada constituirii ei intervenția compensatorie renală nu a avut timp să se instaleze. Dimpotrivă, în acidoza respiratorie acută, $[HCO^-_3]$ crește pînă la 30 mEq/l, deși nici în acest caz compensarea renală nu a avut timp să se instaleze.

Pe lîngă parametrii acidobazici, computerul include prelucrarea datelor privind concentrația electroliților serici, a glucozei, corpilor cetonici, creatininei, precum și unele informații clinice (folosirea ventilației mecanice, tratamentul aplicat anterior).

Diagnosticul final include nu numai tulburările acidobazice simple și mixte, dar și modificările acute suprapuse peste tulburările cronice.

12. Recoltarea sîngelui pentru investigația acidobazică (73)

La adulți, puncția arterială (brahială, radială ori femurală) este destul de ușoară, rapidă și în general fără riscuri. La vîrstnici, perforarea unei plăci ateromatoase poate produce o embolie distală. Sîngele arterial permite determinarea corectă a *p*H-ului, $paCO_2$, PaO_2, SaO_2 (saturația hemoglobinei cu O_2) și CaO_2 (conținutul sîngelui în oxigen). În cazurile grave, prezentînd insufi-

cienţă circulatorie sau tulburări respiratorii, aprecierea corectă a echilibrului acidobazic nu poate fi făcută decît pe sînge arterial.

Sîngele venos permite determinarea corectă a electroliţilor (inclusiv a HCO_3^-). Determinarea pCO_2 însă dă erori importante. După 1 minut de stază, pCO_2 poate creşte cu 20—40 mmHg. Evident, determinarea pCO_2 în sîngele venos este fără valoare.

Valori similare cu cele furnizate de sîngele arterial sînt aduse de sîngele arterializat şi sîngele capilar. Arterializarea sîngelui se obţine prin imersia antebraţului în apă la 45°C ori introducerea lui în termostat timp de 15 minute. Sîngele trebuie recoltat dintr-o venă de pe dosul mîinii. Valoarea pH şi a pCO_2 sînt strict comparabile cu cele ale sîngelui arterial (253).

La copii este foarte utilă recoltarea sîngelui capilar, prin puncţia pielii într-o regiune în care s-a realizat în prealabil o vasodilataţie importantă prin încălzire sau aplicarea unei creme vasodilatatoare. Adeseori sîngele capilar este obţinut din lobul urechii sau din pulpa degetului. Sîngele recoltat în tuburile capilare conţinînd heparină este apoi analizat prin micrometoda ASTRUP.

Dacă analiza sîngelui nu poate fi făcută imediat după recoltare, sîngele va fi ţinut în gheaţă sau la refrigerator. La temperatura camerei pH-ul şi $[HCO_3^-]$ plasmatic scad, datorită glicolizei intraeritrocitare (144).

Partea a doua

10

Definirea şi clasificarea tulburărilor acidobazice

1. Introducere

Diagnosticul corect al unei tulburări acidobazice trebuie să cuprindă o serie de date capabile să caracterizeze *sensul* devierii reacţiei acidobazice (acidoză ori alcaloză), *mărimea* acestei devieri (uşoară, moderată, avansată sau severă), *originea* tulburării (respiratorie ori metabolică), *cauza* ei (hiperproducţia de corpi cetonici, pierderea de baze prin diaree etc.) şi eficienţa mecanismelor *compensatorii* (tulburare acidobazică compensată sau decompensată).

Multe din tulburările acidobazice întîlnite în practica medicală sînt exprimate suficient de precis printr-o etichetare sintetică, de exemplu, acidoza lactică prin care se înţelege că este vorba de o acidoză metabolică decompensată, produsă de acumularea de lactat. Cînd este posibil, este indicat, de asemenea, şi factorul etiologic (tratamentul cu fenformin, colapsul vascular etc.).

Precizarea diagnosticului acidobazic se sprijină, în primul rînd, pe o serie de parametri exprimaţi numeric: pH, pCO_2, $[HCO_3^-]$, baze tampon, baze exces etc. Sinteza pe care practicianul trebuie să o facă în lumina elementelor clinice prezente este deosebit de dificilă, întrucît procesele fiziologice şi fiziopatologice care intervin sînt definite prin unităţi de măsură foarte eterogene: unităţi arbitrare pentru pH, mmHg pentru pCO_2 şi mEq pentru $[HCO_3^-]$, bazele tampon sau bazele exces.

În definirea tulburărilor acidobazice o importanţă deosebită joacă terminologia folosită. În literatura de specialitate apărută în ultimii 20 de ani au fost introduşi termeni noi prin care se încearcă exprimarea mai precisă a tulburărilor existente şi a originii lor. Din păcate, unii din termenii folosiţi pot fi definiţi diferit, în raport cu conceptul acidobazic adoptat. În paginile următoare vom încerca să individualizăm (paralel cu marile sindroame acidobazice) semnificaţia termenilor cel mai frecvent folosiţi atît de medicii de laborator, cît şi de clinicieni.

2. Criteriile de definire a tulburărilor acidobazice

Aprecierea şi caracterizarea corectă a unei tulburări acidobazice necesită cunoaşterea a trei parametri de laborator (tabelul XXIV).

TABELUL XXIV

Parametrii fundamentali de definire a tulburărilor acidobazice

Acidemie:	$pH < 7{,}35$, $[H^+] > 45$ nEq/l
Alcalemie:	$pH > 7{,}45$, $[H^+] < 35$ nEq/l
Hipercapnie:	$pCO_2 > 42$ mmHg
Hipocapnie:	$pCO_2 < 38$ mmHg
Hiperbazemie:	$[HCO_3^-] > 27$ mEq/l, baze tampon > 50 mEq/l
Hipobazemie:	$[HCO_3^-] < 23$ mEq/l, baze tampon < 40 mEq/l

a) Un parametru care să reflecte *reacția* acidobazică a produsului investigat, care în mod obișnuit este *p*H-ul sîngelui, dar care poate fi și concentrația ionilor $[H^+]$ exprimată în nEq/l. O creștere a concentrației ionilor $[H^+]$ peste 45 nEq/l (o scădere a *p*H-ului sub 7,35) înseamnă *acidemie*; o scădere a concentrației ionilor $[H^+]$ sub 35 nEq/l (*p*H > 7,45) înseamnă *alcalemie*. Deși exprimarea reacției acidobazice a organismului sub forma concentrației ionilor $[H^+]$ nu este o necesitate logică, ea este preferată din ce în ce mai mult de medicul practician, datorită posibilității interpretării sintetice a creșterii și respectiv scăderii unei valori, folosind termeni similari celor care definesc concentrația unor ioni sau a unei substanțe în sînge (hipernatremie-hiponatremie, hiperglicemie-hipoglicemie etc.). În acest sens, *acidemia* corespunde unei *hiperhidrogenii* (hiperprotonemii, hiperhidrionemii), iar *alcalemia* unei *hipohidrogenii* (hipoprotonemii, hipohidrionemii). Corespondența concentrației ionilor $[H^+]$ cu valorile de *p*H este dată în anexa 1. Deși, teoretic, exprimarea reacției acidobazice sub forma concentrației ionilor $[H^+]$ nu este cea mai adecvată, din punct de vedere practic ea nu prezintă decît avantaje;

b) Un parametru care să reflecte componenta *respiratorie* a echilibrului acidobazic, care este în mod unanim admis, pCO_2 (mmHg). Față de valoarea normală de 40 ± 2 mmHg *(eucapnie)*, o creștere a pCO_2 se numește *hipercapnie*, iar o scădere a sa, *hipocapnie*. Prima se întîlnește în acidoza respiratorie sau în compensarea respiratorie a unei alcaloze metabolice, cea de-a doua se întîlnește în alcaloza respiratorie sau în compensarea respiratorie a unei acidoze metabolice;

c) Un parametru care să reflecte componenta *nerespiratorie* (metabolică), pentru care au fost propuși termeni, ca: *hiperbazemie* și *hipobazemie*, care să indice o creștere și respectiv o scădere a bazelor tampon ale organismului (86, 1479). Ca indicator al hiper- sau hipobazemiei pot fi utilizați mai mulți parametri: $[HCO_3^-]$, CO_2-total, bazele tampon sau bazele exces. Toți aceștia evoluează în același sens și au o valoare indicativă comparabilă.

Utilizarea celor trei parametri de laborator pentru definirea clinică a tulburărilor acidobazice fundamentale este redată în tabelul XXV.

TABELUL XXV

Definirea tulburărilor acidobazice fundamentale

Tulburare acidobazică (terminologie clinică)	Definirea tulburării (terminologie de laborator)
Acidoză metabolică	Acidemie prin hipobazemie
Acidoză respiratorie	Acidemie prin hipercapnie
Alcaloză metabolică	Alcalemie prin hiperbazemie
Alcaloză respiratorie	Alcalemie prin hipocapnie

3. Acidoză şi alcaloză, acidemie şi alcalemie

Termenul de *acidoză* a fost folosit pentru prima dată de Naunyn în 1909 pentru a desemna acumularea acizilor organici la bolnavii cu comă diabetică (86). Ulterior, termenul a fost extins la toate situaţiile clinice produse de acumularea de acizi sau pierderea de baze. Corespunzător, termenul de *alcaloză* a fost folosit pentru a desemna situaţiile clinice în care există o acumulare de baze ori o pierdere de acizi. Ulterior s-a constatat că un efect similar asupra reacţiei acidobazice a organismului o are şi creşterea şi respectiv scăderea pCO_2 în sînge. Au fost, astfel, individualizate cele patru tulburări acidobazice fundamentale:

— *acidoza metabolică* (nerespiratorie) produsă de acumularea în sînge a acizilor nevolatili (acizii cetonici, lactatul etc.);

— *acidoza respiratorie*, produsă de acumularea în sînge a unicului acid volatil, acidul carbonic;

— *alcaloza metabolică* (nerespiratorie) produsă de acumularea în sînge a bazelor tampon (pierdere de acizi);

— *alcaloza respiratorie* produsă de scăderea în sînge a pCO_2 (a acidului carbonic).

Din aceste definiţii, prin *acidoză* şi *alcaloză* se înţelege existenţa unor procese soldate cu creşterea în sînge a unor produşi acizi (nevolatili sau volatili) şi, respectiv, cu creşterea în sînge a bazelor tampon (nevolatile) sau scăderea acidului carbonic (pCO_2). În mod obişnuit, termenii de acidoză şi alcaloză au fost folosiţi pentru a desemna modificarea compoziţiei chimice a sîngelui, respectiv creşterea concentraţiei ionilor $[H^+]$ (scăderea pH-ului) şi scăderea concentraţiei ionilor $[H^+]$ (creşterea pH-ului). Acestea din urmă sînt definite mai corect prin termenii, din ce în ce mai mult utilizaţi, de *acidemie* şi *alcalemie* (84, 477, 1347, 1748, 1749). Astfel, acidoza şi alcaloza desemnează procesele fiziologice care au dus la pierderea sau acumularea de baze în organism, în timp ce acidemia şi alcalemia indică devierea reacţiei acidobazice (scăderea şi respectiv creşterea pH-ului) produse prin intervenţia proceselor fiziopatologice respective.

Respectînd terminologia menţionată, o acidoză (de exemplu, cetoacidoza diabetică) poate să nu se însoţească cu acidemie (pH-ul este normal, adică acidoza metabolică este compensată prin hipocapnie compensatorie).

4. Tulburări acidobazice simple şi mixte

O tulburare acidobazică este considerată *simplă* atunci cînd este produsă de un singur factor etiologic acţionînd fie pe componenta metabolică (de exemplu, hiperproducţia de lactat în acidoza lactică), fie pe componenta respiratorie (de exemplu, retenţia de CO_2 prin hipoventilaţia produsă de o bronhopneumopatie obstructivă). Cele patru tulburări acidobazice simple sînt indicate în tabelul XXV şi fig. 72.

O tulburare acidobazică este considerată *mixtă* atunci cînd este produsă de intervenţia a doi sau mai mulţi factori etiologici ce acţionează concomitent. Factorii etiologici pot influenţa componenta metabolică, pe cea respiratorie sau pe ambele în acelaşi timp. Combinaţiile posibile ale celor doi factori independenţi care prezintă un interes practic sînt redate în tabelul XXVI. În acidozele mixtă, metabolică şi respiratorie şi alcalozele mixtă, metabolică şi respiratorie (tulburări aditive), pH-ul va fi mult scăzut şi respectiv, mult crescut. În acidoza metabolică cu alcaloză respiratorie şi în alcaloza metabolică cu acidoză respiratorie, efectul celor doi factori este opus. Valoarea pH-ului (care poate fi crescut, normal sau scăzut) va depinde de intensitatea celor doi factori etiologici primari.

În practica medicală, cele mai multe tulburări acidobazice sînt mixte (477, 478, 1506, 1780). În cursul unei cetoacidoze diabetice, de exemplu, în care elementul patogenetic principal este hiperproducţia de corpi cetonici (acidoză metabolică), un factor care poate limita scăderea marcată a pH-ului este pierderea ionilor H^+ prin vărsături (alcaloză metabolică). În acest exemplu, tulburările acidobazice prezente sînt opuse. Dimpotrivă, în cursul unei stări de rău astmatic, în care elementul patogenetic principal este hipoventilaţia alveolară (acidoză respiratorie), deseori se asociază şi o acidoză metabolică (440, 795, 1375, 1627), fapt care explică scăderile marcate ale pH-ului, cei doi factori etiologici primari fiind aditivi.

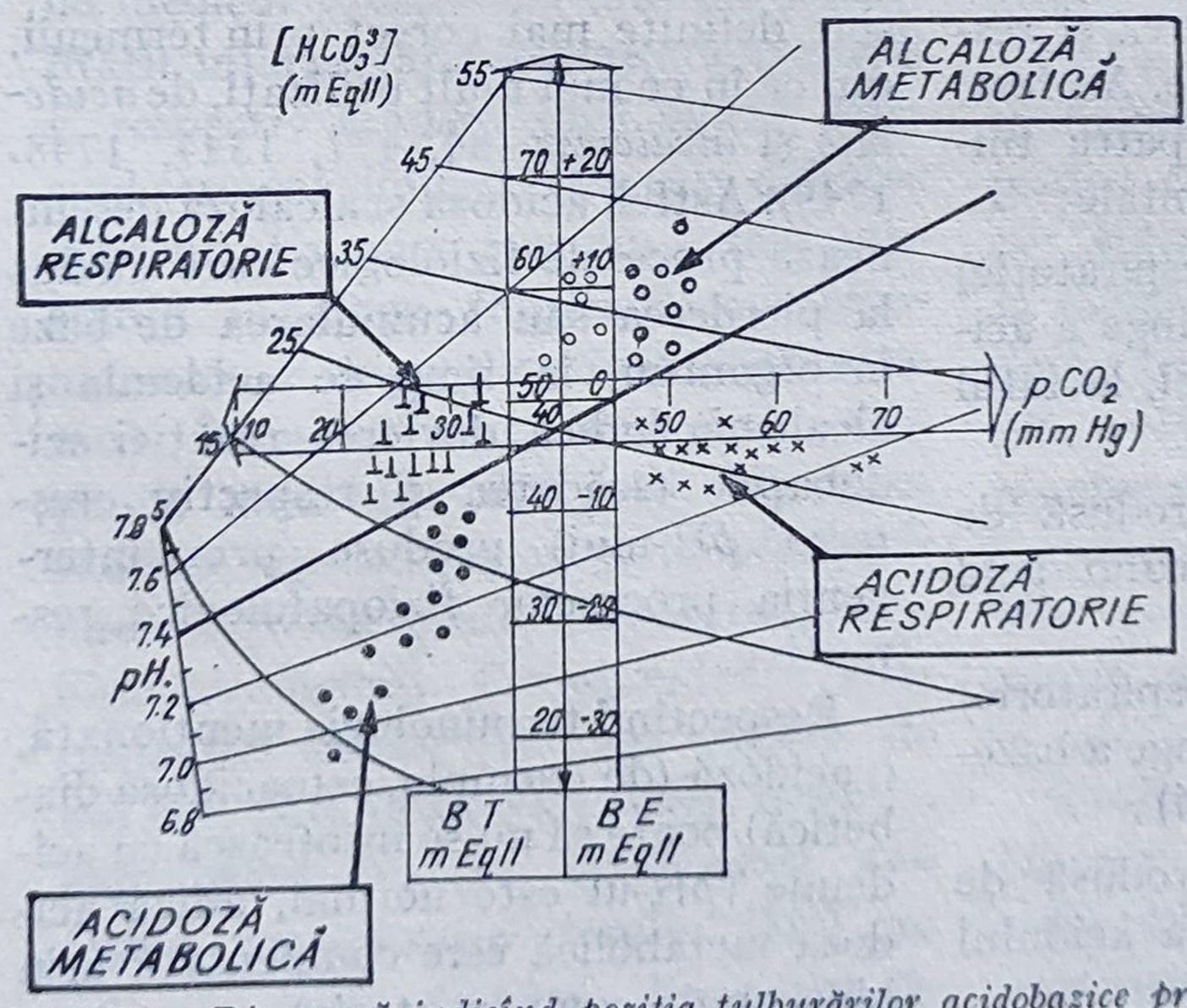


Fig. 72 — Diagramă indicînd poziţia tulburărilor acidobazice primare, după Singer, 1948 (1506).

TABELUL XXVI

Tulburările acidobazice mixte fundamentale

Factorul primar modificat		*p*H-ul	Definirea tulburării acidobazice
$[HCO_3^-]$	pCO_2		
↓	↑	↓	Acidoză mixtă metabolică și respiratorie
↑	↓	↑	Alcaloză mixtă metabolică și respiratorie
↓	↓	↑, N, ↓	Acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie
↑	↑	↑, N, ↓	Alcaloză metabolică cu acidoză respiratorie

5. Tulburări acidobazice compensate, decompensate și necompensate

Se știe că o tulburare acidobazică inițială antrenează modificări fiziologice secundare prin care organismul încearcă să reducă acidemia sau alcalemia induse de intervenția unui factor etiologic primar. Aceste modificări se numesc *compensatorii* (tabelul XXVII). Deși compensarea unei tulburări acidobazice presupune schimburi de ioni H^+ și de substanțe tampon între spațiile i.c.—e.c., modificările compensatorii la care ne referim aici sînt acelea care survin la nivelul plămînului (compensarea respiratorie) și la nivelul rinichiului (compensarea renală). După cum am văzut (I, 5), în acidozele metabolice, creșterea concentrației ionilor $[H^+]$ stimulează centrul respirator, producînd o hiperventilație echivalentă cu cea întîlnită în alcalozele respiratorii primare. Dimpotrivă, în alcalozele metabolice, scăderea concentrației ionilor $[H^+]$ inhibă centrul respirator, producînd o hipoventilație alveolară, echivalentă cu cea întîlnită în acidozele respiratorii. La rîndul ei, compensarea renală (I, 6) intervine în tulburările acidobazice de origine respiratorie. În acidoza respiratorie, creșterea concentrației ionilor $[H^+]$ mărește reabsorbția ionilor HCO_3^- a căror concentrație plasmatică va crește (modificare întîlnită și în alcaloza metabolică). Dimpotrivă, în alcaloza respiratorie, reabsorbția renală a bicarbonatului diminuează, iar concentrația $[HCO_3^-]$ plasmatic scade (modificare echivalentă cu cea întîlnită în acidozele metabolice). Aceste modificări sînt sintetizate în fig. 73.

Se recomandă (4, 5, 479, 518, 1347, 1748) ca modificările fiziologice *secundare* ce apar ca răspuns la o tulburare acidobazică primară să nu fie denumite „acidoză" sau „alcaloză". Adjectivele „compensator" sau „secundar" pot fi folosite pentru a indica modificarea pCO_2 sau $[HCO_3^-]$ plasmatic. Astfel, este incorect a vorbi de o acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie compensatorie, situația definindu-se corect ca acidoză metabolică cu hipocapnie compensatorie. Pentru a nu crea confuzii, formulări ca „alcaloză

TABELUL XXVII

Tulburările acidobazice primare și procesele compensatorii secundare

Tulburarea acidobazică	Modificarea primară	Modificarea secundară (compensatorie)
Acidoză metabolică	Hipobazemie (depleție de HCO_3^-)	Hipocapnie prin hiperventilație (depleție secundară de CO_2)
Alcaloză metabolică	Hiperbazemie (retenție de HCO_3^-)	Hipercapnie prin hipoventilație (retenție secundară de CO_2)
Alcaloză respiratorie	Hipocapnie (depleție de CO_2)	Hipobazemie (depleție secundară de HCO_3^-)
Acidoză respiratorie	Hipercapnie (retenție de CO_2)	Hiperbazemie (retenție secundară de HCO_3^-)

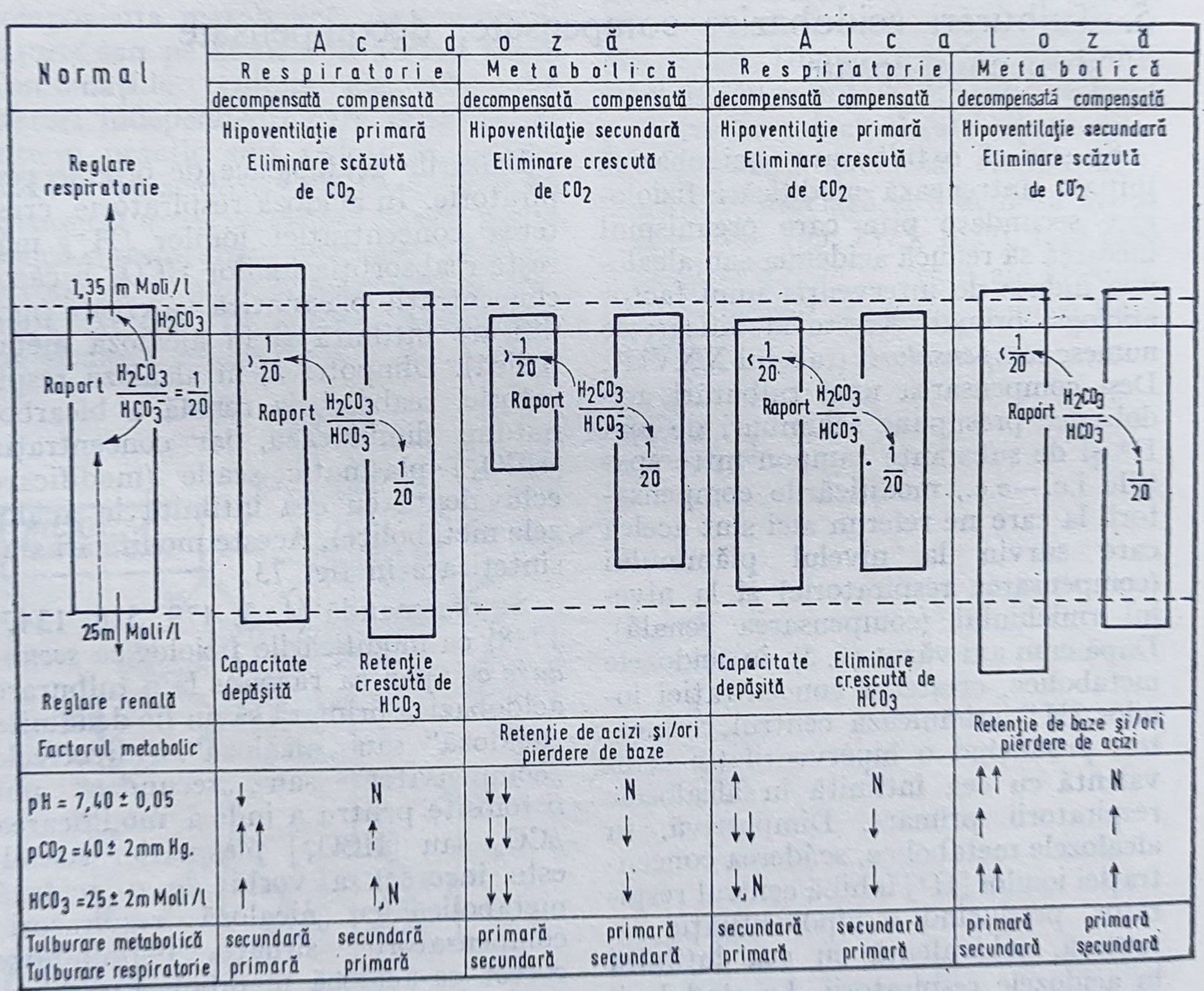


Fig. 73 — Schema tulburărilor acidobazice simple, compensate și decompensate.

respiratorie secundară sau compensatorie" ori „alcaloză metabolică secundară sau compensatorie" trebuie evitate.

Din punctul de vedere al eficienței compensării, o tulburare acidobazică poate fi *deplin compensată* (intervenția mecanismului compensator a normalizat *p*H-ul inițial modificat) sau *parțial compensată* (intervenția mecanismului compensator minimalizează deviația inițială a *p*H-ului, fără a-l aduce în limite normale). În fig. 74 sînt indicate tulburările acidobazice primare (săgețile mari) și reacțiile compensatorii (săgețile mici). În mod obișnuit, tulburarea acidobazică primară și mecanismul compensator acționează concomitent, astfel încît sensul de înscriere a parametrilor acidobazici se face nu pe linii drepte, ci pe linii curbe (fig. 75).

O tulburare acidobazică se numește *necompensată* atunci cînd modificarea inițială a concentrației ionilor $[H^+]$ nu antrenează mecanismele compensatorii. Termenul are altă semnificație decît tulburarea acidobazică *decompensată*, în care reacția compensatorie intervine, fără a putea fi suficientă normalizării concentrației ionilor $[H^+]$. Evident, într-un anumit caz este foarte dificil de precizat în ce măsură o decompensare acidobazică se datorește unei tulburări primare prea mari pentru a putea fi compensată sau unei compensări prea mici (alterarea mecanismului pulmonar sau renal de compensare).

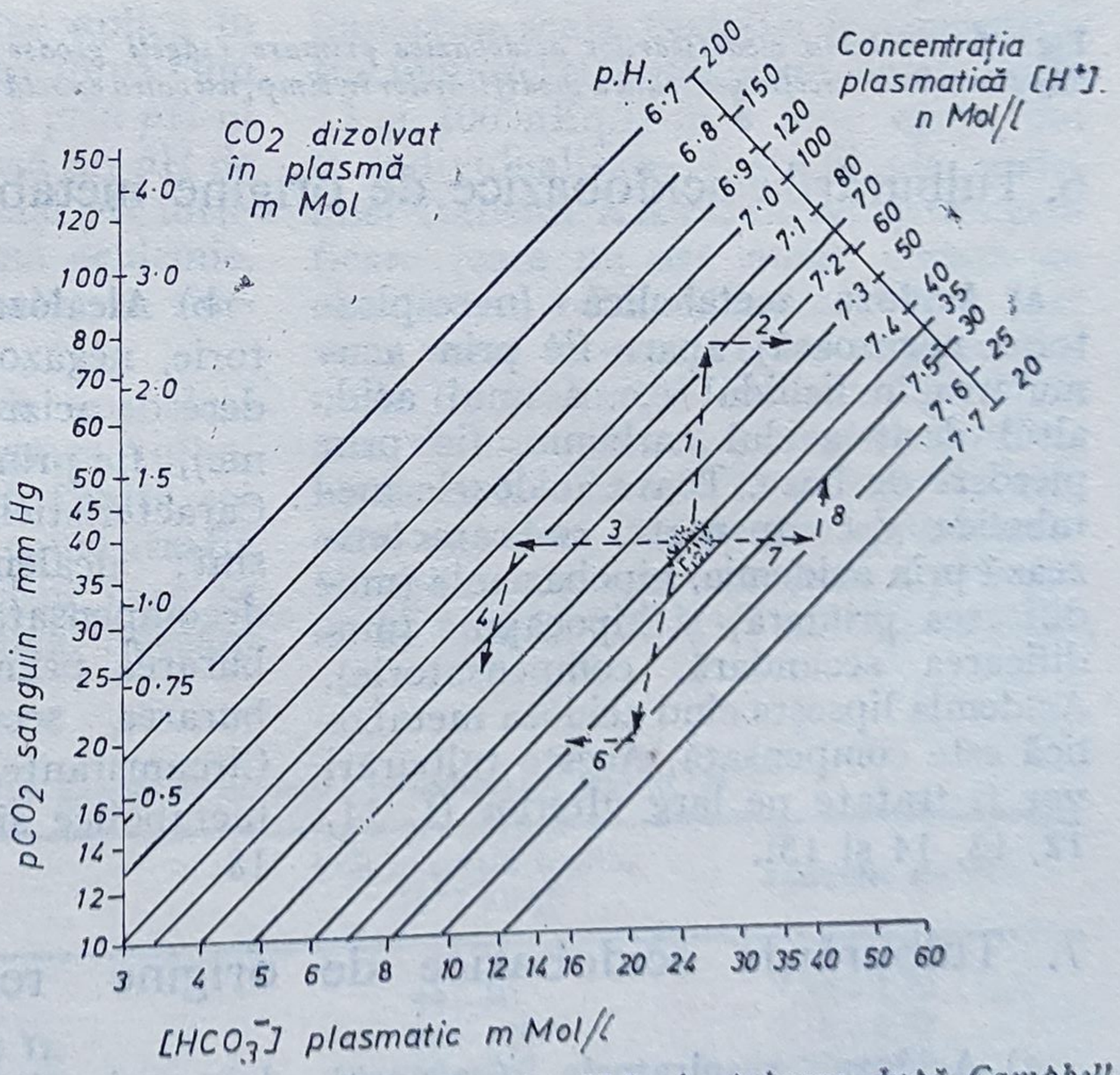


Fig. 74 — *Modificările de pH, pCO_2 și HCO_3 în cele 4 tulburări acidobazice primare, după Campbell 1974 (290).*

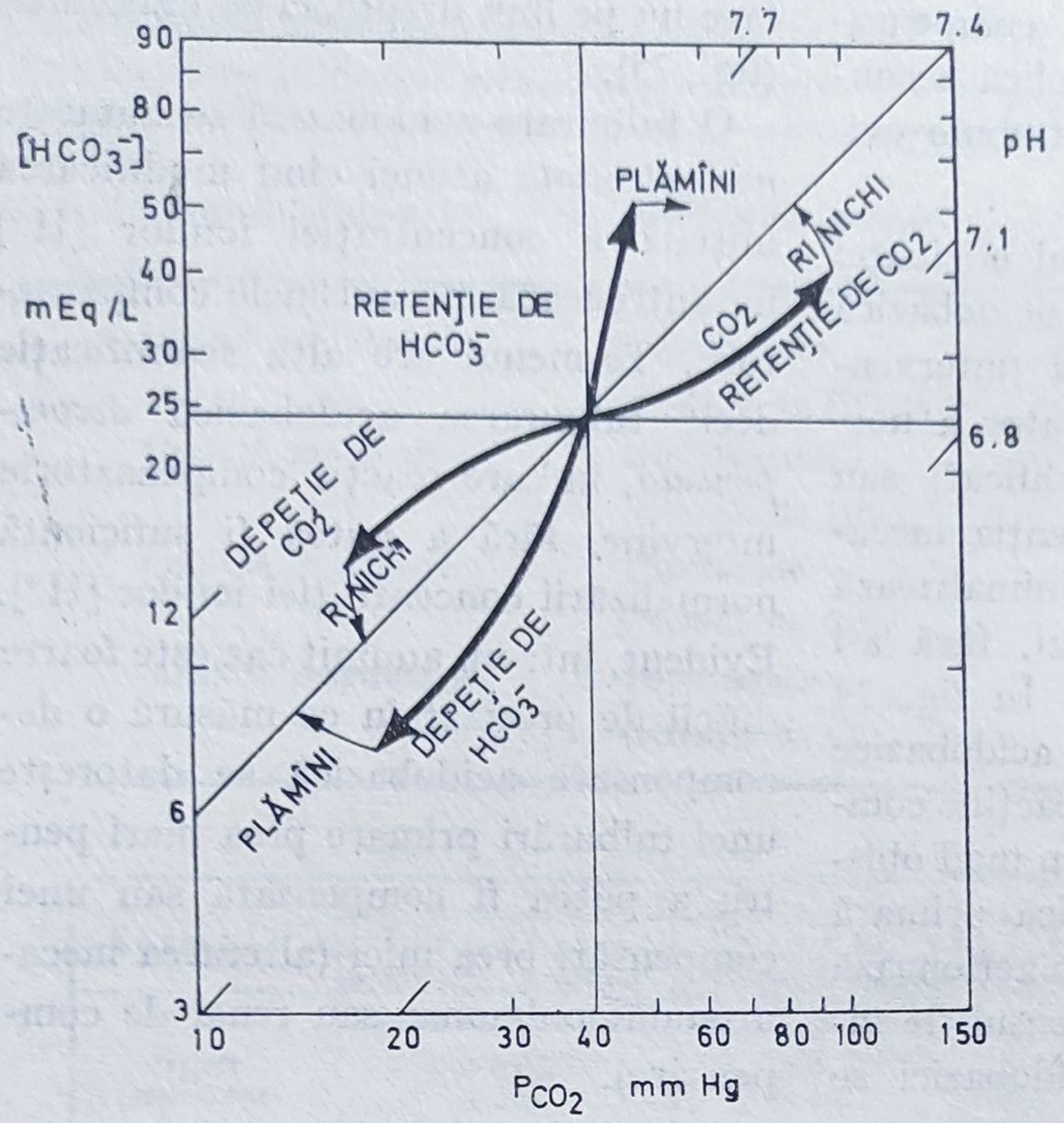


Fig. 75 — *Schema modificărilor acidobazice primare (săgeți groase) și secundare (săgeți subțiri). Săgețile indică direcția generală a modificărilor în timp, nu calea exactă urmată, după Filley, 1971 (518).*

6. Tulburările acidobazice de origine metabolică (nerespiratorie)

a) **Acidoza metabolică** (nerespiratorie, negazoasă) apare fie prin acumularea în lichidul e.c. a unui acid, altul decît acidul carbonic, fie prin pierdere de baze. Toate acidozele metabolice decompensate se caracterizează prin acidemie, hipobazemie (modificarea primară) și hipocapnie (modificarea secundară, compensatorie). Acidemia lipsește cînd acidoza metabolică este compensată. Aceste tulburări vor fi tratate pe larg ulterior (I, 11, 12, 13, 14 și 15).

b) **Alcaloza metabolică** (nerespiratorie, negazoasă) apare fie prin pierdere de acizi (altul decît acidul carbonic), fie prin cîștigul de baze tampon. Caracteristicile chimice care o definesc sînt: alcalemie (cînd alcaloza este decompensată), hiperbazemie (tulburarea primară) și hipercapnie (tulburarea secundară, compensatorie). Circumstanțele etiologice ale alcalozei metabolice sînt discutate în capitolul 18.

7. Tulburările acidobazice de origine respiratorie (gazoasă)

a) **Acidoza respiratorie** (gazoasă) apare prin scăderea ventilației alveolare, prin creșterea producției tisulare de CO_2 sau prin asocierea lor. Circum-

stanţele clinice în care apare sînt redate în cap. 16. Modificarea caracteristică şi primară este creşterea $\not pCO_2$ (hipercapnia). Dacă rinichiul nu intervine în vederea compensării (acidoză respiratorie necompensată) sau compensarea este subeficientă (acidoză respiratorie parţial compensată), acidoza respiratorie se însoţeşte cu acidemie. Hiperbazemia întîlnită în acidozele respiratorii parţial sau total compensate este modificarea secundară.

b) **Alcaloza respiratorie** (gazoasă) apare prin creşterea respiraţiei alveolare, care va duce la scăderea $\not pCO_2$ (hipocapnie primară). Dacă rinichiul nu intervine în vederea compensării scăderii concentraţiei ionilor $[H^+]$ produşi de pierderea respectivă de H_2CO_3 (alcaloză respiratorie necompensată) sau dacă reacţia compensatorie (hipobazemia secundară) nu este suficient de mare (alcaloză respiratorie parţial compensată), hipocapnia se însoţeşte cu alcalemie. Circumstanţele clinice de apariţie a alcalozelor respiratorii sînt redate în capitolul 17.

8. Clasificarea tulburărilor acidobazice în raport cu mărimea lor

În condiţii patologice concentraţia ionilor $[H^+]$ poate să varieze între 45 şi 200 nEq/l (în zona acidă) şi între 35 şi 16 nEq/l (în zona alcalină). Trebuie menţionat faptul că termenii de acidemie şi alcalemie nu se aplică în raport cu neutralitatea, care după cum am văzut (I, 2) este definită prin $\not p$H-ul de 7,0. În chimia anorganică un $\not p$H de 7,20 este uşor alcalin. Acelaşi $\not p$H întîlnit în lichidul e.c. înseamnă acidemie, întrucît se situează sub valoarea normală de 7,40 (fig. 76).

Clasificarea unei acidoze sau alcaloze în raport cu profunzimea tulburării respective nu poate fi făcută corect, decît în raport cu concentraţia ionilor $[H^+]$ şi nu cu $\not p$H-ul care se înscrie pe o scală logaritmică. Aceasta întrucît tulburările fiziopatologice induse de modificarea reacţiei acidobazice a mediului sînt dependente nu de logaritmul concentraţiei ionilor $[H^+]$, ci de însăşi această concentraţie. Dacă împărţim scala variaţiei în concentraţia ionilor $[H^+]$ din zona acidă (între 45 şi 200 nEq/l) în 4 zone egale, pot fi individualizate 4 stadii ale acidemiei (tabelul XXVIII). Această clasificare (care nu are nimic comun cu clasificarea cetoacidozelor despre care vom vorbi în cap. 12) se apropie mai mult de realitatea fiziopatologică. Se ştie, de exemplu, că o creştere a $\not p$H-ului de la 6,70 la 6,80 (1 unitate de $\not p$H) cere un efort terapeutic aproximativ tot aşa de mare ca o creştere a $\not p$H-ului de la 7,10 la 7,35 (3,5 unităţi de $\not p$H).

TABELUL XXVIII

Clasificarea acidemiilor în raport cu gradul de creştere a concentraţiei ionilor $[H^+]$

Stadiul acidemiei	Concentraţia ionilor $[H^+]$ nEq/l	Limitele de $\not p$H
Acidemie uşoară (stadiul I)	44–80	7,35–7,10
Acidemie moderată (stadiul II)	80–120	7,10–6,92
Acidemie avansată (stadiul III)	120–160	6,92–6,80
Acidemie severă (stadiul IV)	160–200	6,80–6,70

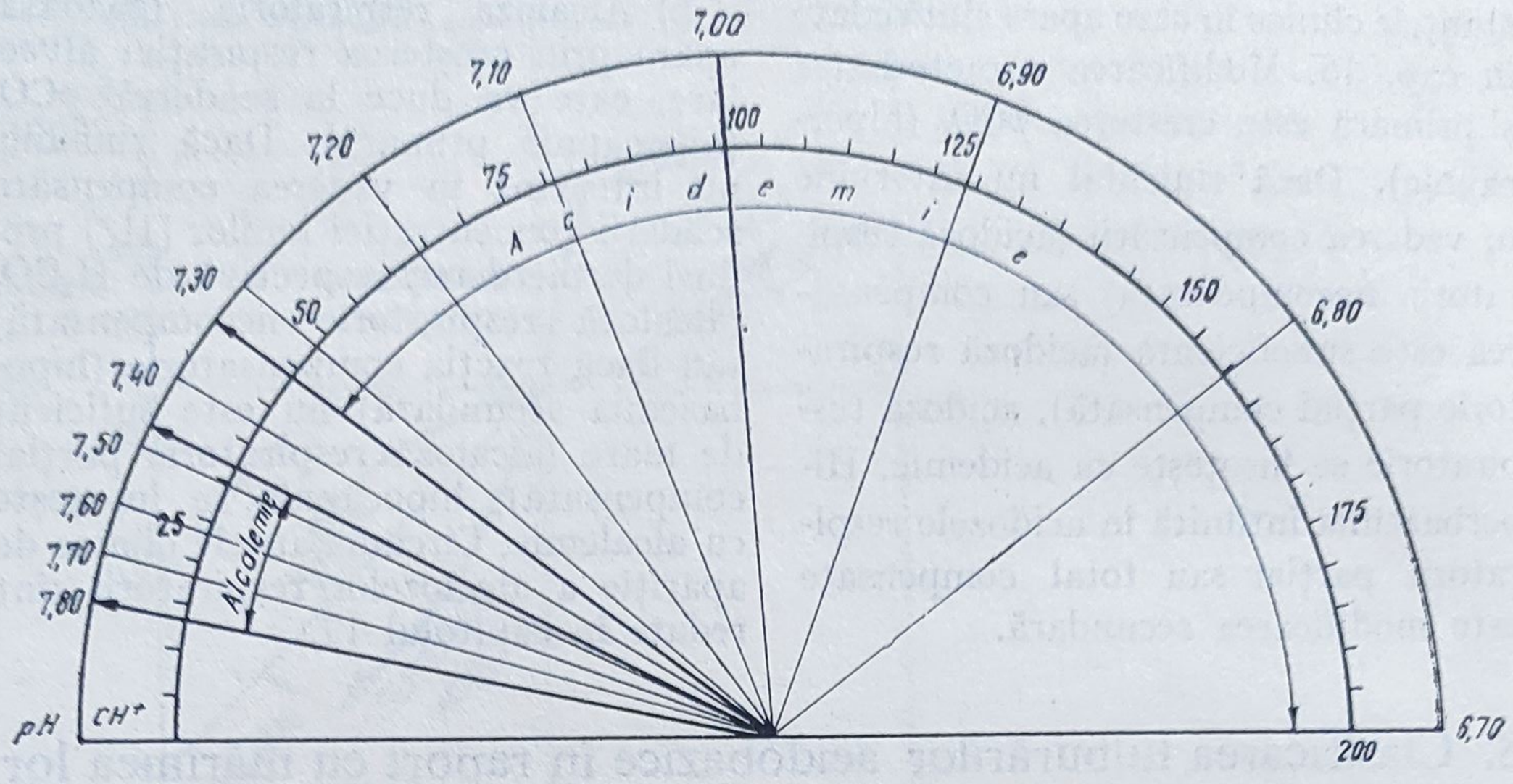


Fig. 76 — *Limita de variație a concentrației ionilor de H^+ compatibilă cu viața.*

Respectînd același raționament, clasificarea alcalozelor în 4 stadii este redată în tabelul XXIX. Întrucît organismul tolerează mai bine acidemia decît alcalemia, un stadiu al alcalemiei se va întinde pe o diferență mult mai mică în concentrația ionilor $[H^+]$. O scădere în concentrația ionilor $[H^+]$ de la 20 la 16 nEq/l va fi tot așa de periculoasă ca și creșterea concentrației ionilor H^+ de la 160 la 200 nEq/l.

TABELUL XXIX

Clasificarea alcalemiilor în raport cu gradul de scădere a concentrației ionilor $[H^+]$

Stadiul alcalemiei	Concentrația ionilor $[H^+]$ nEq/l	Limitele de *p*H
Alcalemie ușoară (stadiul I)	35 – 30	7,45 – 7,52
Alcalemie moderată (stadiul II)	30 – 25	7,52 – 7,59
Alcalemie avansată (stadiul III)	25 – 20	7,59 – 7,68
Alcalemie severă (stadiul IV)	20 – 16	7,68 – 7,80

11

Acidozele metabolice nediabetice, nerenale şi nelactice

1. Introducere

Acidozele metabolice incluse în acest capitol cuprind cele mai variate circumstanţe etiopatogenetice, unele întîlnite frecvent în practica medicală, altele întîlnite rar sau foarte rar. Multe din ele sînt acidoze metabolice *mixte*, fiind determinate de acumularea în sînge a mai multor acizi, unii de origine exogenă (ca în intoxicaţiile cu substanţe acide), alţii de natură endogenă (acizii cetonici, acidul lactic etc.), consecinţă a alterării proceselor metabolice intracelulare.

Datorită eterogenităţii circumstanţelor de apariţie a acidozelor metabolice, clasificarea lor după un criteriu unitar nu este posibilă. Principalele forme etiopatogenetice întîlnite în practica medicală sînt redate în tabelul XXX. Unele categorii (cetoacidozele nediabetice, acidozele din intoxicaţii sau erorile înnăscute de metabolism) prezintă mai multe variante clinice, care vor fi analizate în subcapitolele respective.

TABELUL XXX

Acidozele metabolice, nediabetice, nerenale, nelactice

1. Cetoacidozele nediabetice
2. Acidozele din intoxicaţii
3. Acidoza din alimentaţia parenterală
4. Acidoza din transfuziile de sînge conservat
5. Acidoza din pierderile de baze
6. Acidoza „diluţională“
7. Acidozele din erorile înnăscute de metabolism

2. Cetoacidozele nediabetice

Creşterea concentraţiei plasmatice a corpilor cetonici este consecinţa echilibrului existent în mod normal între producţia hepatică şi utilizarea lor periferică (fig. 77). În cele mai multe cetoacidoze nediabetice mecanismul de producere este reprezentat de creşterea cetogenezei. Principalele circumstanţe fiziologice şi patologice în care se întîlneşte cetoacidoza sînt redate în tabelul XXXI.

Trebuie menţionat, de la început, că hipercetonemia nu înseamnă totdeauna acidoză metabolică. Unii autori (958, 1005, 1071) au descris „cetoalcaloza“ ca o entitate oarecum paradoxală în care acumularea în sînge a unor compuşi acizi (corpii cetonici) se asociază cu o creştere a pH-ului la valori depăşind uneori 7,50 (1071). Acest lucru se datoreşte faptului că, paralel cu creşterea moderată a corpilor cetonici, există o pierdere marcată de ioni

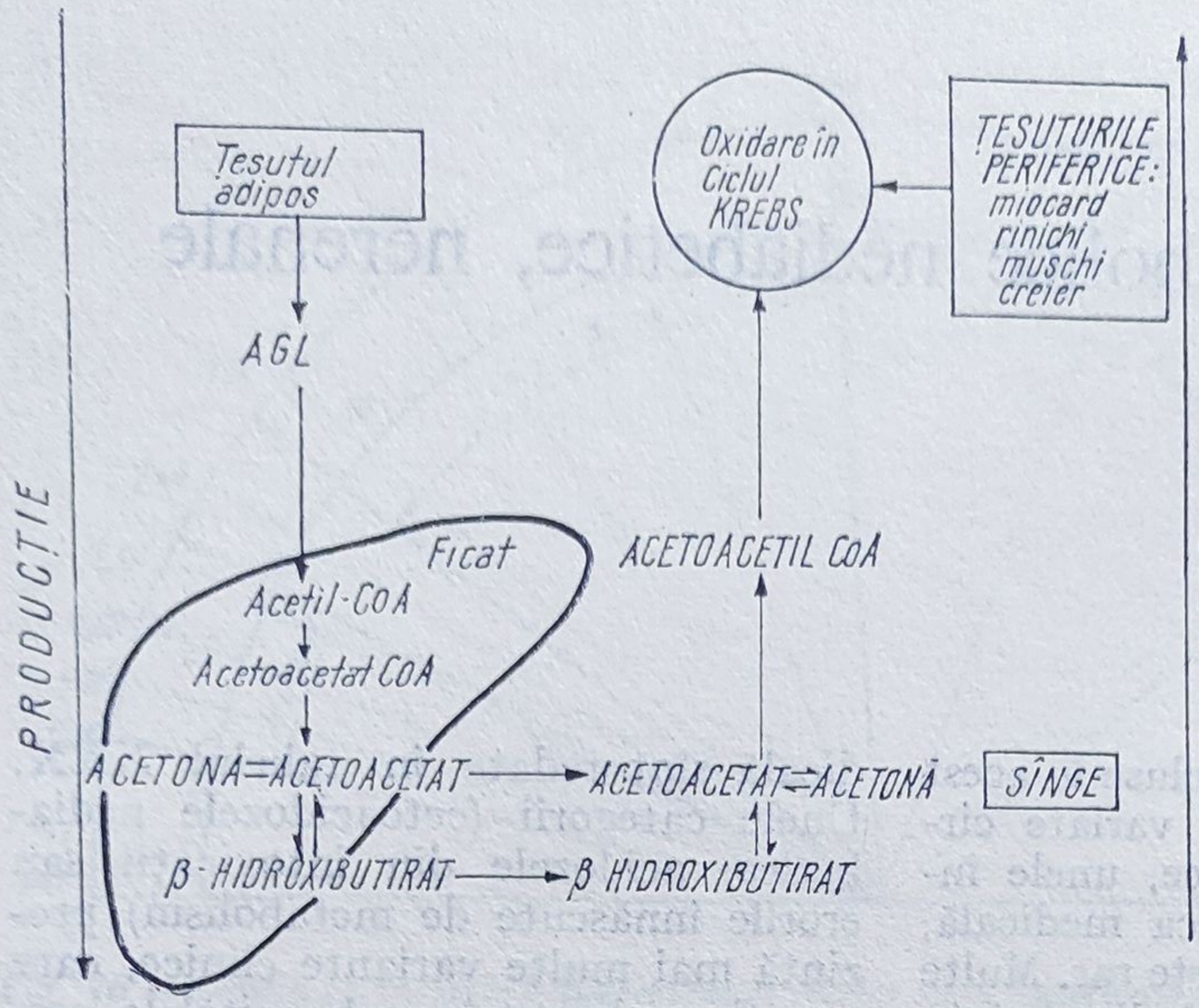


Fig. 77 — *Concentrația plasmatică a corpilor cetonici este suma algebrică dintre producția hepatică și utilizarea lor periferică.*

TABELUL XXXI

Cetoacidozele nediabetice

1. Fiziologice
— Postul prelungit
— Regim hipoglucidic, hiperlipidic (cetogen)
— Efortul
— Cetoacidoza nou-născutului
2. Patologice
— Vărsăturile acetonemice ale copilului
— Vărsăturile incoercibile din sarcină, afecțiuni digestive etc.
— Stările febrile
— Stresurile fizice (traumatisme, intervenții chirurgicale etc.)
— Infecțiile severe
— Hipertiroidismul
— Cetoacidoza alcoolică
— Cetoacidoza hipoglicemică
— Unele erori înnăscute de metabolism

H^+ (de obicei prin vărsături), suma celor două tendințe fiind alcalemia.

Cetoacidozele fiziologice apar în situațiile în care substratul energetic principal, glucoza, necesar în primul rînd sistemului nervos, nu este disponibil, fie datorită unui consum exagerat (în efortul intens), fie datorită unui aport exogen scăzut (postul prelungit, regimul alimentar hipoglucidic și/ori hiperlipidic). În aceste situații corpii cetonici reprezintă substratul energetic hidrosolubil, a căror producție crescută este asigurată de afluxul

hepatic mare de AGL (corpi liposolubili, nemetabolizabili ca atare în alte țesuturi), consecință a exagerării lipolizei în țesutul adipos. Aceasta depinde de acțiunea unicului hormon antilipolitic, insulina (190) și cea a principalilor hormoni lipolitici: glucagonul (24, 77, 581, 1641, 1693), corticosteroizii, catecolaminele și STH-ul (24, 77). În cetoacidoza din efort, principalii factori lipolitici sînt catecolaminele și STH-ul; în post sau alimentația hipoglucidică, scăderea secreției de insulină, asociată cu creșterea secreției de glucagon, joacă rolul cel mai important.

Etapele biochimice ale cetogenezei (identice pentru toate circumstanțele clinice), precum și enzimele implicate în acest proces sînt descrise în alt capitol (II, 12, *6*). Semnificația lor biologică însă este diferită. Capacitatea ficatului de a forma ca produs final acid acetilacetic (în loc de CO_2) este o funcție necesară coordonării echilibrului energetic în organism. Toate cetoacidozele nediabetice atît fiziologice, cît și cea mai mare parte din cele patologice (vărsăturile repetate, stările febrile, infecțiile severe, hipertiroidismul) pot fi explicate prin deficitul de glucoză produs fie de un aport insuficient, fie de un consum exagerat (1722). De cele mai multe ori, chiar în circumstanțele biologice amintite, concentrația plasmatică a corpilor cetonici rămîne numai ușor sau moderat crescută. În situațiile fiziologice în care concentrația plasmatică a corpilor cetonici poate crește de 10—30 ori peste valoarea normală, revenirea la concentrațiile bazale se produce rapid după încetarea acțiunii factorului cetogenetic (1726).

a) **Cetoacidoza din post.** Hiperproducția de corpi cetonici din post nu apare ca o tulburare metabolică, ci ca un proces adaptativ, bine reglat, în condițiile în care aportul exogen lipsește (115, 116, 117, 118, 634, 1063, 1198, 1329). Din tabelul XXXII se poate observa că depozitele energetice în organism sînt reprezentate în cea mai mare parte de trigliceridele țesutului adipos. Celelalte două depozite (glicogenul și proteinele) prezintă o importanță mai mică, fie datorită epuizării lor rapide (glicogenul), fie datorită necesității cruțării lor (proteinele). Așa se explică de ce după întreruperea aportului energetic exogen, 60—80% din consumul energetic este acoperit prin oxidarea în țesuturi a AGL și a corpilor cetonici. Arderea acestora permite evitarea catabolizării proteinelor musculare (1197), iar creșterea concentrației lor plasmatice reprezintă „semnalul" care în mușchi duce la scăderea catabolismului aminoacizilor (1408).

În cursul postului, cetogeneza și cetonemia cresc destul de rapid, pentru a deveni stabile după 3—4 zile (116, 117). Cetonemia crește exponențial cu viteza de producere, ceea ce traduce saturația progresivă a capacității tisu-

TABELUL XXXII

Capitalul energetic al organismului aflat în depozite

	Kg	Kcal	Kjouli
— Trigliceridele țesutului adipos	30	282 000	1 179 888
— Proteinele musculare	6	24 000	100 416
— Glicogenul muscular	0,15	600	2 510
— Glicogenul hepatic	0,07	300	1 255

lare de utilizare a acestui substrat. Concentrația medie a acetoacetatului și β-hidroxibutiratului după 3 și 24 de zile de post a fost de 2,5 și respectiv 7,5 mMol/l (567, 1196, 1198). Creșterea cetonemiei în a doua parte a postului (634) se datorește nu numai producției crescute, ci și utilizării scăzute a corpilor cetonici. Așa se explică persistența cetonemiei în ciuda scăderii producției corpilor cetonici (după 5—6 zile de post) de la 115 g/24 h la 83 g/24 h (567). În post (ca și în diabetul decompensat) clearance-ul metabolic al corpilor cetonici scade pe măsura creșterii producției și a concentrației lor plasmatice. Utilizarea corpilor cetonici în post diminuează cu aproximativ 30% față de o scădere de numai 10—18% întîlnită la diabetici. Faptul că cetonemia nu crește la valorile întîlnite la diabetici se datorește producției care, în post, nu depășește 2—2,5 mMol/min, față de 3,5 mMol/min, valoarea maximală întîlnită la diabetici. Limitarea cetogenezei în post se poate datora efectului insulinotrop al corpilor cetonici (114), inoperant în cetoacidoza diabetică, care menține o insulinemie suficientă limitării creșterii exagerate a producției corpilor cetonici (1009). Efectul hipoglicemiant al corpilor cetonici (114) nu ține numai de stimularea secreției de insulină, întrucît se evidențiază chiar și la diabetici și în absența creșterii insulinemiei (141). Un alt mecanism anticetogenetic (care limitează dezvoltarea unei acidoze marcate atît în diabet, cît și în post) este sistemul *feed-back* negativ prin care corpii cetonici tind a inhiba propria lor viteză de producere (117). Cetonemia înregistrată după 3—4 zile de post (5—10 mMol/l) este insuficientă producerii unei acidoze marcate. În experiența noastră (1096) acidoza din post se întîlnește în 2/3 din cazuri, fiind însă evidentă ($\not pH < 7{,}35$) în aproximativ 1/3 din cazuri. Cetonemia crescută însă este suficientă stimulării consumului în țesuturi (miocard, mușchi scheletic, creier, rinichi) care este direct proporțional cu concentrația lor plasmatică. Ținînd seama de valoarea calorică a corpilor cetonici de 4,5 Kcal/g și cunoscînd că utilizarea lor în post este de aproximativ 90 g/24 h (din cele 200 g produse), rezultă că mai mult de 1/3 din cheltuiala energetică a unui individ în repaus (1200 Kcal) este acoperită de arderea corpilor cetonici. Un procent de cca 10% din producția corpilor cetonici ce apare după 3—4 zile de post este pierdut prin urină (117). O mare parte din ei sînt eliminați împreună cu NH_4^+, economisind în acest fel cationii Na^+ și K^+. Producția de NH_4^+ este asigurată în procesul renal de neoglucogeneză care explică cca 45% din glucoza neoformată, restul de 55% fiind produsă în ficat (826, 1196). Sursa principală pentru neoglucogeneza renală deviază de la lactat, piruvat și glicerol către glutamatul ce apare prin dezaminarea glutaminei și care, concomitent, asigură o producție suficientă de NH_3, folosit pentru eliminarea de ioni H^+ sub formă de NH_4^+ (173, 826).

Față de cetonemia maximală ce apare în diabetul zaharat decompensat (pînă la 20 mMol/l), în post, concentrația plasmatică a corpilor cetonici este moderată situîndu-se între 5—10 mEq/l. Așa se explică de ce acidoza metabolică decompensată ($\not pH < 7{,}35$) se întîlnește numai într-un procent de aproximativ 20% din cazuri (1096, 1098). În situația în care valorile $\not pH$-ului scad sub 7,30, se evidențiază uneori și o creștere a lactatului și piruvatului plasmatic (1098), existînd și cazuri în care postul a reprezentat cauza declanșării unei acidoze lactice tipice (172, 201, 373, 800).

Cetoacidoza din regimurile alimentare hiperlipidice și hipoglucidice (regi-

mul „cetogen") are același mecanism de producere ca cetoacidoza din post.

b) **Cetoacidoza nou-născutului.** Creșterea cetonemiei la nou-născut se datorește probabil imaturității sistemului neoglucogenetic hepatic (care pune la dispoziție glucoza), mai ales în condițiile în care laptele de mamă aduce mai multe calorii sub formă de grăsime decît de glucide. Ea durează, de obicei, cîteva zile și dispare spontan (1568).

c) **Vărsăturile acetonemice ale copilului** (406, 651). Tulburarea se referă la un sindrom clinic ce apare în prima copilărie, manifestat prin vărsături repetate, astenie, apatie însoțite în cazurile grave de tulburări neurologice (406, 651). Tabloul clinic este explicat nu numai de *cetoacidoză* care este constantă, ci și de tulburările hidroelectrolitice consecutive, în care hipopotasemia joacă un rol important (651). Aceasta din urmă este deosebit de marcată în cazurile în care bolnavii au primit tratament cu bicarbonat, situație în care, aproape invariabil, acidoza metabolică (de cele mai multe ori moderată) trece într-o alcaloză metabolică gravă. Tendința către alcaloză se datorește pierderilor consecutive de ioni H^+ prin vărsături, situație similară cu cea întîlnită în cetoalcaloze (958, 1005, 1071).

d) **Vărsăturile incoercibile.** Indiferent de cauza de producere a vărsăturilor (sarcină, afecțiuni digestive, nervoase etc.), mecanismul patogenetic al cetoacidozei întîlnite în aceste situații este similar cu cel întîlnit în post. Acidoza apare totuși mai rar datorită pierderilor consecutive de ioni H^+ prin vărsături.

e) **Cetoacidoza din stres.** Orice stres (traumatisme, intervenții chirurgicale, arsuri etc.) poate produce o cetoacidoză explicată atît prin scăderea aportului caloric, cît și prin stimularea secreției de adrenalină. Efectul lipolitic al acesteia este mediat de receptorii β-adrenergici din țesutul adipos (110, 883, 1255). Blocarea cu propranolol a receptorilor β-adrenergici previne creșterea AGL plasmatici după administrarea de adrenalină, atît la indivizii normali, cît și la diabetici (661). Alături de adrenalină, alți hormoni lipolitici (STH, cortizol) și în special glucagonul (955) pot juca un rol important. Acesta din urmă este mult crescut în infecțiile severe (24, 78, 857, 1146), situație în care cetoacidoza poate fi întîlnită uneori.

f) **Cetoacidoza alcoolică.** Această tulburare, semnalată inițial de Dillon (430), a fost individualizată ulterior de o serie de alte comunicări (367, 797, 944). Fullop (557) descrie 24 de cazuri în care alcoolismul s-a asociat cu o cetonemie variabilă, valorile β-hidroxibutiratului fiind între 5,2 și 22,5 mMol/l. Din aceștia, 15 erau nediabetici, iar 6 prezentau o hiperglicemie postprandială moderată, fără glicozurie. În 3 cazuri, acidoza marcată s-a asociat cu o lactatemie mult mai importantă decît creșterile ușoare ale β-hidroxibutiratului. De menționat că în 3 cazuri în care bolnavii au prezentat vărsături s-a întîlnit nu o acidoză, ci o alcaloză metabolică. În alte 4 cazuri, datorită hiperventilației, tulburarea acidobazică a fost reprezentată de alcaloza respiratorie.

Din punct de vedere patogenetic, hiperproducția de corpi cetonici a fost atribuită fie creșterii concentrației plasmatice a unor hormoni lipolitici ca STH-ul și cortizolul (367, 797, 944), fie alterărilor mitocondriale din celulele hepatice prezente la alcoolici (797) și care pot afecta oxidarea acizilor grași în ciclul lui Krebs. În unele cazuri hipoglicemia datorită postului, însoțită de

hipoinsulinism și exagerarea lipolizei, poate juca un rol important (367, 557).

g) **Cetoza hipoglicemică.** Această tulburare se întîlnește la copii (în special la băieți) după 1 an. Episoadele apar periodic, mai ales după deprivare alimentară. Hipoglicemia și cetonuria dispar după administrarea de glucoză, dar nu după administrarea de glucagon. Patogenia pare legată de un defect gluconeogenetic, probabil secundar unei incapacități de a secreta suficientă insulină pentru sinteza hepatică de glicogen (1165, 1664).

h) **Erori înnăscute de metabolism.** Unele tulburări congenitale, ca glicogenozele de tip I, III și IV (651, 721, 982, 1400), aciduria metilmalonică (222, 574) sau deficiența de propionil-CoA-carboxilază (756), se însoțesc de o acidoză metabolică mixtă în care alături de creșterea marcată a acidului lactic, sau a acidului metilmalonic, hipercetonemia poate juca un rol mai mult sau mai puțin important.

3. Acidozele metabolice din intoxicații

Principalele intoxicații care produc acidoză metabolică sînt indicate în tabelul XXXIII. Unele din ele sînt tratate în alte capitole. Sînt omise intoxicațiile cu substanțe convulsivante (izoniazida, amfetaminele, stricnina, cloraloza, metaldehida) care dau acidoză metabolică prin hiperproducție de acid lactic (198, 199).

TABELUL XXXIII

Principalele intoxicații care produc acidoză metabolică

Substanța ingerată	Acidul produs
— Clorura de amoniu	— Acidul clorhidric
— Alcoolul metilic	— Acidul formic
— Etilenglicolul	— Acidul oxalic
— Paraaldehida	— Acidul acetic
— Acidul acetilsalicilic	— Acidul lactic
— Alcoolul etilic	— Acidul lactic, acizii cetonici
— Dietilesterul*	— Acidul lactic
— Fenforminul **	— Acidul lactic
— Ditiazanina***	— Acidul lactic

* — Anestezic, produce hipoglicemie și acidemie lactică (36, 347) prin accelerarea glicolizei musculare (259) ca urmare a stimulării β-adrenergice (36).
** — Este tratat pe larg în capitolul 13.
*** — Antihelmintic, care produce acidoza lactică prin inhibiția citocromilor (1047).

a) **Intoxicația sau supradozarea de clorură de amoniu.** Clorura de amoniu a fost multă vreme utilizată ca agent potențator al tratamentului diuretic și în medicația folosită pentru scăderea în greutate (434, 1344). Metabolizarea clorurii de amoniu, care are loc în ficat, produce o cantitate echivalentă de acid clorhidric:

$$NH_4Cl \rightarrow NH_3 + HCl.$$

Amoniacul este metabolizat pînă la uree, în timp ce HCl eliberează ionul H^+ care va fi tamponat de către HCO_3^- plasmatic, a cărui concentrație scade. Pentru acest motiv, NH_4Cl este deseori folosit în experiențele pe animal pentru a induce acidoza metabolică (1401, 1598).

În ingestia mică de NH_4Cl, echilibrul acidobazic nu este modificat. Atîta vreme cît cantitatea de HCl produsă nu depășește capacitatea renală de eliminare a H^+ (200—250 mEq/24 h), singura modificare înregistrată este creșterea eliminărilor urinare de NH_4^+ și a acidității titrabile (940). Răspunsul normal al rinichiului la încărcarea moderată cu NH_4Cl stă la baza testului de acidifiere urinară descris de Wrong și Davies (1762).

Ingestia repetată, dar moderată, de NH_4Cl produce de obicei o acidoză metabolică moderată. Acidoza poate fi marcată atunci cînd doza ingerată este mare (1344) sau cînd funcțiile renală sau hepatică sînt alterate (169, 733, 1150, 1489, 1508).

Clinic, bolnavul prezintă anorexie, grețuri, astenie, respirație Kussmaul, deshidratare, uneori hiperglicemie și glicozurie care pot duce la confuzia cu cetoacidoza diabetică (434).

Acidoza metabolică poate fi profundă, atingînd pH-ul de 6,78 într-un caz descris de Relman (1344) la o femeie tînără care a ingerat o doză mare de NH_4Cl, echivalentă cu 15 mEq acid/kg corp. Tulburările electrolitice consecutive deshidratării și pierderilor renale constau în hipernatremie, hipercloremie și hipopotasemie (1344). Hiperventilația poate fi persistentă și după revenirea pH-ului la normal (436), fenomen întîlnit și în intoxicația salicilică (1504) și în cetoacidoza diabetică (1745).

Tratamentul constă în întreruperea administrării de NH_4Cl, după care acidozele metabolice moderate se corectează spontan. Dacă acidoza metabolică este profundă, ea necesită administrarea de bicarbonat de sodiu (940).

b) **Intoxicația cu alcool metilic (metanol).** Alcoolul metilic, chiar în doze mici, produce o acidoză profundă (593, 676, 940, 1614) care se instalează după o perioadă de latență de 12—18 h (436). Acidoza se datorește producției de acid formic, conform reacției:

$$\underset{\text{Alcool metilic}}{CH_3-OH} \xrightarrow{\text{dehidrogenază}} \underset{\text{Aldehidă formică}}{H-CHO} + H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{oxidază}} \underset{\text{Acid formic}}{H-COOH} + H_2O_2$$

Acidul formic a fost găsit crescut atît în sîngele (239, 1614), cît și în urina (676) bolnavilor intoxicați. Valorile acidului formic plasmatic întîlnite în 23 de cazuri letale au variat între 51 și 275 mg/100 ml (1374).

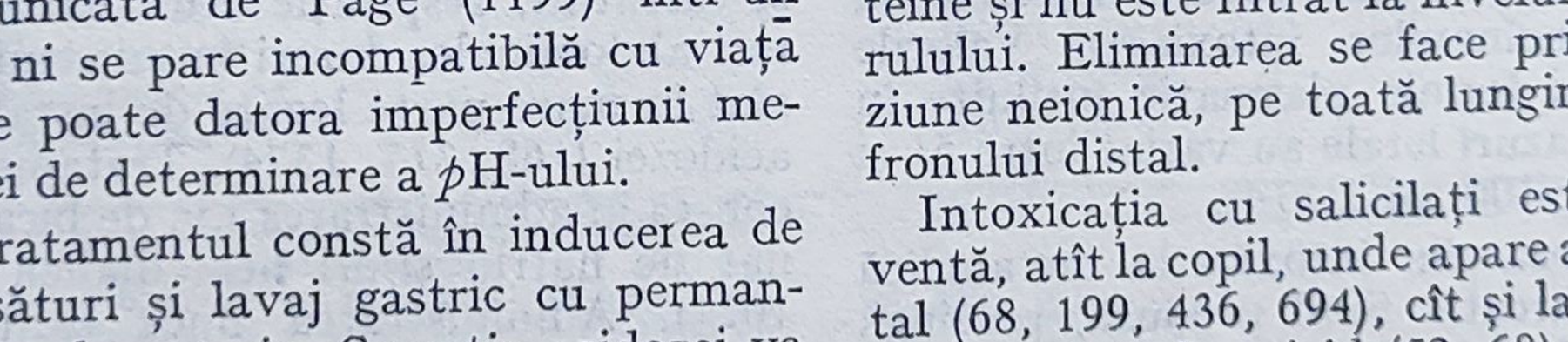
Acidoza din intoxicația metanolică este marcată, fiind produsă, pe lîngă acidul formic (239, 1614), și de o creștere a acidului lactic (347) și, într-o oarecare măsură, a corpilor cetonici (837). Mortalitatea este cu atît mai mare, cu cît gradul acidozei este mai important (166). Simptomatologia clinică (astenie, anorexie, cefalee, grețuri și vărsături, respirație Kussmaul, dureri abdominale, dureri în extremități) sînt în mare parte legate de instalarea acidozei (168, 317, 1374). Tratamentul constă în administrarea i.v. de bicarbonat de natriu și/ori hemodializă (95, 1021). Administrarea unor cantități mici de alcool etilic inhibă metabolizarea alcoolului metilic scăzînd în acest fel formarea acidului formic (1374, 1614). Întrucît ambele substanțe au un efect deprimant aditiv asupra sistemului nervos central, administrarea

alcoolului etilic trebuie făcută cu prudență. Administrarea i.v. de glucoză este considerată utilă, întrucît tulburarea se însoțește de hipoglicemie, care pare a se asocia mai frecvent cu orbirea, una din complicațiile frecvente și grave ale intoxicației. Bolnavul trebuie urmărit cel puțin 48 ore după corectarea acidozei, întrucît aceasta poate reapărea, crescînd riscul pierderii vederii (436).

c) **Intoxicația cu etilenglicol (antigel).** Ingestia de antigel reprezintă peste jumătate din cazurile de moarte prin substanțe toxice în S.U.A. (660). Mortalitatea mare (436) se datorește insuficienței renale pe care o induce. Doza letală de etilenglicol este în jur de 100 ml (765). Dietilenglicolul, un toxic înrudit, dă de asemenea o mortalitate mare (575), deși el nu produce acidoză (436).

Simptomele sînt legate de organele afectate. Dozele mari duc la convulsii, comă și moarte rapidă. Dozele moderate produc la 12—24 ore de la ingestie, tahipnee, cianoză și edem pulmonar. După 2—3 zile, predomină simptomele renale (dureri lombare, oligo-anurie, uremie). Acidoza metabolică este constantă (658) și se datorește transformării parțiale a etilenglicolului în acid oxalic, ale cărui cristale se găsesc în țesuturi, în special în rinichi și în sistemul nervos.

Reacțiile de degradare ale etilenglicolului sînt:



În cazurile în care acidoza este extremă, alți acizi decît cel oxalic (acizii glicolic, glioxalic și formic) pot interveni într-o măsură mai mare sau mai mică. Totuși, valoarea pH-ului de 6,58 comunicată de Page (1199) într-un caz ni se pare incompatibilă cu viața și se poate datora imperfecțiunii metodei de determinare a pH-ului.

Tratamentul constă în inducerea de vărsături și lavaj gastric cu permanganat de potasiu. Corecția acidozei va fi făcută prin perfuzii de bicarbonat de sodiu. În cazurile evoluînd cu insuficiență renală dializa extrarenală are avantajul înlăturării paralele și a metaboliților acizi circulanți dializabili (436).

d) **Intoxicația cu salicilați.** Ionul salicilat rezultat din disocierea acidului acetil salicilic (pK de 3,5) este liber difuzibil prin membranele biologice. Cea mai mare parte a salicilatului (aproximativ 66%) este legat de proteine și nu este filtrat la nivelul glomerulului. Eliminarea se face prin difuziune neionică, pe toată lungimea nefronului distal.

Intoxicația cu salicilați este frecventă, atît la copil, unde apare accidental (68, 199, 436, 694), cît și la adulți, ca tentativă de suicid (52, 68).

Aspectul clinic produs de intoxicația cu salicilați include: polipnee amplă (hiperventilație), hipotensiune, tahicardie, hipotermie, deshidratare, grețuri și vărsături, hipotonie și dureri

musculare, ţiuituri în urechi şi în unele cazuri (în special la copii) convulsii sau crize tetaniforme. Hiperventilaţia întîlnită în această intoxicaţie se datoreşte stimulării centrului respirator (287) atît direct, cît şi prin producţia tisulară crescută de CO_2. Hipoxia produsă de creşterea afinităţii hemoglobinei pentru O_2 ca urmare a scăderii concentraţiei de 2,3-DPG (produsă de inhibiţia de către salicilaţi a glicolizei intraeritrocitare) poate interveni într-o oarecare măsură (199, 873).

Tulburările acidobazice întîlnite în intoxicaţia cu salicilaţi sînt complexe (68, 434, 940). Într-o primă etapă, datorită hiperventilaţiei, pCO_2 scade, iar pH-ul creşte (alcaloză respiratorie decompensată). Într-o a doua etapă, datorită pierderii compensatorii (prin rinichi şi plămîni) a HCO_3^-, concentraţia plasmatică a acestuia scade (alcaloză respiratorie compensată). În a treia etapă, alcaloza respiratorie este înlocuită cu o acidoză metabolică întîlnită mai rar la adulţi (1192) şi mai frecvent la copii (434, 1504). Trecerea echilibrului acidobazic din alcaloza respiratorie către acidoza metabolică, observată atît în clinică (1452, 1740), cît şi în experiment pe cîine (1462), are loc într-un interval de aproximativ 24 h (434).

Cauzele acidozei metabolice sînt incomplet cunoscute. Acidul acetilsalicilic poate elibera ioni H^+, deşi salicilemia a fost găsită egală la cei cu şi fără acidoză metabolică (347). Scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic, produsă de eliminările crescute din perioada alcalozei respiratorii (1310), poate participa (940) alături de hiperproducţia de acid lactic şi piruvic (347, 462, 694), precum şi de corpii cetonici, găsiţi crescuţi în unele cazuri (1743, 1744). Acidoza respiratorie produsă de edemul pulmonar (694, 716, 1583) se întîlneşte rar, dar are un prognostic sever (199).

Tabloul biologic din intoxicaţia salicilică cuprinde, de asemenea, hipernatremie produsă de deshidratarea extracelulară (1452), hipopotasemie indusă de alcaloza respiratorie iniţială şi tulburări ale metabolismului glucidic. Acţiunea hipoglicemiantă a acidului acetilsalicilic (372, 959, 1136, 1250) poate fi explicată prin inhibiţia neoglucogenezei din lactat (1757), concentraţia plasmatică a acestuia din urmă crescînd (347, 434, 462). În alte cazuri, dimpotrivă, glicemia poate fi crescută ca urmare a alterării de către salicilaţi a ciclului oxidativ Krebs. Conversiunea α-cetoglutaratului în succinat de către α-cetoglutaratdehidrogenază şi transformarea succinatului în fumarat de către succinicdehidrogenază sînt afectate, aceasta explicînd atît hiperglicemia, cît şi hiperlactatemia (814, 994). Asocierea hiperglicemiei cu acidoza metabolică şi în unele cazuri cu apariţia corpilor reducători în urină, produsă de conjugarea salicilatului cu glicerolul şi acidul glicuronic, ridică probleme dificile de diagnostic diferenţial cu cetoacidozele diabetice (434, 695).

Tratamentul intoxicaţiei cu salicilaţi trebuie nuanţat în raport cu etapa evolutivă a acesteia (tabelul XXXIV). Ea cuprinde inducerea unei diureze osmotice (450, 586) însoţită de alcalinizare intensă cu bicarbonat de sodiu (67, 369, 1186, 1717) sau THAM (1555), acesta din urmă crescînd eliminarea urinară prin accentuarea difuziunii neionice, care este maximală la un pH urinar de 6,7 (695). Diureza osmotică se realizează prin perfuzii de ser fiziologic, ser glucozat sau manitol 10%, în cantităţi mari (8—10 l/24 h). Aportul de lichide vizează nu numai diureza osmotică, ci şi acoperirea deficitului hidric important existent. Aportul de K^+ trebuie avut în vedere, întrucît corectarea acidemiei poate induce o hipopotasemie periculoasă. Dializa ex-

TABELUL XXXIV

Modificările acidobazice din intoxicația salicilică, după Levitin, 1974 (940)

Parametrul investigat	Valorile normale	Stadiul I alcaloză respiratorie acută	Stadiul II alcaloză respiratorie compensată	Stadiul III acidoză metabolică
Plasmă				
$[HCO_3]$ mEq/l	24	22	13	3
pH	7,4	7,6	7,4	7,0
$[H^+]$ nEq/l	40	28	35	100
pCO_2	40	20	20	12
$[H_2CO_3]$	1,2	0,6	0,6	0,36
Na^+ mEq/l	135	135	135	135
K^+ mEq/l	4,0	3,0	2,5	3,0
Cl^- mEq/l	100	100	103	110
Urină				
pH	4,5–7,5	7,5	5,5–7,0	5,5
NH_4^+ mEq/24 h	35	20	35	100
AT mEq/24 h	35	5	30	75
Na^+ mEq/24 h	—	—	—	—
K^+ mEq/24 h	—	↕	—	↑

trarenală se impune numai în cazurile în care salicilemia depășește 400—500 mg/l. Dincolo de aceste valori mortalitatea este mare, prognosticul fiind grav atunci cînd salicilemia depășește 900 mg/l (67).

4. Acidoza metabolică din alimentația parenterală

Tulburările echilibrului acidobazic în alimentația parenterală pot fi variabile, cel mai ades întîlnită fiind însă acidoza metabolică (916a, 936). Mecanismele prin care aceasta poate apărea sînt redate, după Lee (916a), în tabelul XXXV. La acestea poate fi adăugată și „acidoza diluțională" care, după cum vom vedea, se întîlnește la bolnavii perfuzați cu soluții hipertone.

Acidoza metabolică poate apărea după administrarea atît a soluțiilor de aminoacizi, cît și a celor de grăsimi sau de glucide (1703). Ea este de cele mai multe ori moderată și poate trece neobservată (916a). Soluțiile de aminoacizi au un pH acid (între 4 și 5) și o aciditate titrabilă între 50 și 120 mEq/l. Această importantă încărcare acidă este dată de conținutul bogat în aminoacizi sulfurați (metionină, cisteină) sau excesului de aminoacizi cationici conținuți în soluțiile de aminoacizi sintetici (315, 537, 708). Hidrolizatele de cazeină cu conținut mare de NaCl pot contribui la apariția unei acidoze metabolice hipercloremice (969). Emulsiile de grăsimi, folosite larg în alimentația parenterală pentru valoarea lor calorică mare, deși au un pH de 7—7,4, prin fosfolipidele pe care le conțin, prezintă un puternic potențial acidifiant. În plus, ele pot crește producția de corpi cetonici evitată prin administrarea concomitentă de glucoză (828).

Acidoza produsă de soluțiile glucidice (fructoză, mai rar sorbitol ori glucoză)

TABELUL XXXV

Cauzele posibile ale acidozei metabolice din alimentația parenterală, după Lee, 1974 (916a)

1. Exces de aminoacizi cationici, ca arginină, lizină
2. Metabolismul radicalilor sulfat și fosfat
3. Aciditate titrabilă crescută a unor soluții de aminoacizi
4. Acidoza lactică din perfuzii rapide de fructoză
5. Hiperamoniemia din metabolismul glicocolului din soluții
6. Formarea de corpi cetonici din emulsiile grăsoase

La mecanismele menționate poate fi adăugată „acidoza diluțională" din perfuziile cu soluții hipertone.

se datoresc nu atît *p*H-ului lor scăzut (variind între 5 și 6), ci mai ales posibilității inducerii unei acidoze lactice (II, 13). După administrarea orală ori i.v. de fructoză, chiar în doze mici, se înregistrează o creștere a lactatului plasmatic paralelă cu scăderea [HCO_3^-] (1402). Perfuzia de fructoză 20%, în doze variind între 0,5 și 3,5 g/kg corp/h, poate duce la acidoză lactică atît la adult (176), cît și la copil (54, 672). Administrarea i.v. la copil a amestecului de aminoacizi, fructoză și etanol (672) se însoțește uneori de apariția unei acidoze metabolice atribuită prezenței fructozei a cărei doză nu trebuie să depășească 0,3 g/kg corp/h, adică 7,2 g/kg corp/24 h. Se consideră că la adult, evitarea acidozei lactice poate fi făcută dacă doza administrată este sub 0,5 g/kg corp/h (916a).

Multe formule pe bază de lapte de vacă folosite în alimentația sugarilor au o încărcare acidă mai mare decît laptele matern. Moore, Ansell și Barrie (1122) găsesc un deficit de baze mai mare (—8,8 mEq/l) la copiii tratați cu lapte de vacă decît la cei hrăniți la sîn (—5,6 mEq/l). O grijă deosebită în stabilirea alimentației trebuie avută pentru prematurii care deja prezintă un grad de acidoză metabolică, ca urmare a imaturității mecanismului renal de eliminare a ionilor H^+ (850, 1568). În aceste cazuri, acidifierea laptelui (procedeu folosit frecvent) poate fi periculoasă (1122).

5. Acidoza din transfuziile de sînge conservat

Sîngele, chiar proaspăt, are un *p*H acid (de 6,7) și o concentrație a [HCO_3^-] de 4—8 mEq/l (651, 1007). Sîngele conservat este încă și mai acid datorită prezenței conservantului (citratul de natriu sau acidul citric) și a glucozei 3% cu care se administrează de obicei.

O problemă deosebită o ridică menținerea echilibrului acidobazic la bolnavii (de obicei, copii cu diferite incompatibilități majore, însoțite după naștere de icter intens) care necesită exanguinotransfuzie (651). Introducerea a 180—200 ml sînge/kg corp înlocuiește 80% din sîngele bolnavului, inducînd în același timp o acidoză metabolică marcată. Evitarea acesteia este esențială, întrucît acidemia, inhibînd conjugarea hepatică a bilirubinei, crește concentrația plasmatică a formei libere, care difuzează ușor prin bariera hematoencefalică (1416), accentuînd simptomatologia „icterului nuclear". Pentru acest motiv, exanguinotransfuzia trebuie precedată de alcalinizarea moderată a sîngelui prin introducerea a 1 mEq de bicarbonat de natriu în 100 ml de sînge administrat (128, 566,

651) sau a unei cantităţi echivalente de THAM (1185).

Un alt efect al transfuziei de sînge conservat este scăderea concentraţiei intraeritrocitare de 2,3-DPG (1136), accentuată încă de acidemia indusă de conservant. Aceasta va îngreuia eliberarea O_2 în ţesuturi creînd condiţiile hipoxiei tisulare (I, 8).

6. Acidoza din pierderile de baze

Pierderea prelungită de baze din organism (tabelul XXXVI), fie pe cale digestivă, fie pe cale renală, produce acidoză metabolică.

TABELUL XXXVI

Acidoza metabolică prin pierderi de baze

1. Pierderi digestive
— diaree (holeră, dizenterie)
— fistule gastrointestinale
— fistule pancreatice
2. Pierderi renale
— acidozele tubulare renale
— ureterosigmoidostomia

a) **Acidoza din diaree.** Lichidul intestinal conţine aproximativ 80 mEq HCO_3^-/l, astfel încît o diaree obişnuită nu produce acidoză, întrucît producţia renală de bicarbonat este suficient de mare pentru a acoperi pierderile (940). Pierderile mari de lichid din holeră sau dizenterie (144, 299, 434, 534, 1653) se însoţesc însă frecvent de acidoză metabolică. Întrucît de multe ori diareea se însoţeşte cu vărsături (92, 114), pierderea paralelă de acizi poate fi importantă. Dacă suma $(Na^+ + K^+) - Cl^-$ este mai mare decît $[HCO_3^-]$ plasmatic, bolnavul a pierdut bicarbonat sau echivalenţi ai săi (acidemie); dacă dimpotrivă, suma $(Na^+ + K^+) - Cl^-$ este mai mică decît concentraţia $[HCO_3^-]$ plasmatic, bolnavul a pierdut acid şi va prezenta alcalemie (534). Cînd bolnavul cu vărsături prezintă şi diaree, tendinţa la alcaloză ce ar trebui să fie evidentă prin pierderile de potasiu este mascată de pierderile consecutive de HCO_3^-. Pentru acest motiv, în acidoza hipopotasemică din diaree, administrarea de K^+ trebuie făcută mult mai prudent decît în alcaloză, întrucît în acidoză celula acceptă mult mai lent potasiul.

b) **Fistulele digestive.** Atît fistulele gastrointestinale (1312), cît şi cele pancreatice (144) produc acidoză metabolică, întrucît secreţiile pierdute conţin cantităţi relativ mari de HCO_3^-: 80 mEq/l lichidul intestinal, 70—110 mEq/l cel pancreatic (952).

În toate acidozele produse prin pierdere de baze, tratamentul trebuie să vizeze acoperirea deficitului hidric-electrolitic şi corectarea tulburărilor acidobazice existente. O scădere cu 7% în greutate a corpului (deshidratare) prin pierderi digestive necesită, după Conn (361), 134 mEqNa^+, 30 mEqK^+, 120 mEqCl^- şi 44 mEq HCO_3^-. Administrarea unor cantităţi mai mari de bicarbonat este necesară în acidoza metabolică ce apare în holeră (1653). Întrucît alimentaţia orală a bolnavilor cu afecţiuni acute diareice este dificilă, pentru a preveni cetoza de foame este necesară uneori alimentaţia parenterală. Alegerea preparatelor trebuie făcută cu grijă, întrucît ea însăşi poate fi o cauză de acidoză metabolică. Harris (672) a observat frecvent scăderea pH-ului sanguin după administrarea la copii cu sindrom de malabsorbţie a unui amestec de aminoacizi, fructoză şi glucoză. Aceasta se explică nu numai prin potenţialul acidifiant al amestecului respectiv, ci şi prin tendinţa la acidoză a bolnavilor cu sindrom de malabsorbţie(1705).

c) **Ureterosigmoidostomia.** Implantarea ureterului în intestin este urmată frecvent de acidoză metabolică (940). Mucoasa intestinală absoarbe Cl^- în exces față de Na^+. Deficitul cationic este acoperit de K^+ și NH_4^+. Excesul de Cl^- ce ajunge în rinichi scade secreția de H^+ și, implicit, reabsorbția de HCO_3^-. Tendința la pierdere de bicarbonat și eliminarea unei urini alcaline predispune la nefrocalcinoză, fenomen întîlnit în acidozele tubulare renale, cu care această tulburare se înrudește patogenetic.

Apariția acidozei după ureterosigmoidostomie depinde de contactul urinii cu mucoasa intestinală o perioadă suficientă de timp pentru reabsorbția clorului. Evacuarea frecventă a colonului ori crearea unei vezici false din intestinul subțire previne acidoza (245).

Corectarea acidozei poate fi făcută prin administrarea unei cantități de bicarbonat echivalentă cu cea pierdută pe cale renală. Trebuie evitat supradozajul, întrucît excesul de bicarbonat din urină accentuează predispoziția la nefrocalcinoză (940).

Tulburările acidobazice din pierderile renale de baze (acidozele tubulare renale) sînt tratate într-un capitol separat (II, 15).

7. Acidoza diluțională

Modificarea volumului e.c. neînsoțită de schimbarea echivalentă a conținutului în bicarbonat duce invariabil la creșterea sau scăderea $[HCO_3]$ plasmatic. Dacă nu survine o modificare paralelă în CO_2 dizolvat, se asociază, de asemenea, o creștere sau o scădere de $\not pH$. Pierderea de lichid va da „alcaloza de contracție" (295) iar perfuziile cu lichide hipertone vor produce „acidoza de diluție" (1480, 1748). Se știe că perfuzia cu soluții hipertone crește osmolaritatea plasmatică și scade $\not pH$-ul și CO_2-ul total (1058, 1527, 1748). Perfuzia i.v. cu xilitol folosită ca sursă de energie, în special în perioada postoperatorie (750, 1531), poate fi însoțită de unele efecte secundare printre care și acidoza (1595, 1596), datorită trecerii apei din celulă în spațiul e.c., care diluează $[HCO_3^-]$ plasmatic (850). Evident, paralel cu scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic concentrația i.c. a bicarbonatului va crește (1748) producînd o „alcaloză de contracție". Sotos și col. (1527), perfuzînd iepuri cu soluții hiperosmolare de NaCl, glucoză și uree, obțin, proporțional cu creșterea osmolarității, o acidoză metabolică.

8. Acidozele metabolice din erori înnăscute de metabolism

O clasificare patogenetică a acidozelor întîlnite în erorile înnăscute de metabolism nu este posibilă, întrucît în multe cazuri defectul enzimatic existent nu este încă stabilit. Dealtfel, unele din entitățile individualizate sînt descrise pe numai cîteva cazuri, de multe ori fiind vorba de variante ale unor tulburări înrudite. În tabelul XXXVII am încercat încadrarea principalelor acidoze metabolice care apar prin alterarea uneia sau a mai multor secvențe din metabolismul glucidelor, proteinelor (aminoacizilor) și lipidelor. În parte, ele au mai fost menționate și în alte capitole.

a) **Tulburări în metabolismul glucidic.** *Glicogenozele* de tip I (boala von Gierke), de tip III (boala Forbes) și

TABELUL XXXVII

Acidozele ce apar în tulburarea metabolismului glucidic, lipidic şi a aminoacizilor

1. Tulburări în metabolismul glucidic

— Glicogenozele de tip I, III şi VI
— Intoleranţa ereditară la fructoză
— Deficit de fructoză 1,6-difosfatază
— Deficit de piruvatcarboxilază
— Acidozele lactice cu patogenie necunoscută

2. Tulburări în metabolismul lipidic

— Acidemia butirică şi hexanoică
— Acidemia propionică
— Glicinemia cetozică

3. Tulburări în metabolismul aminoacizilor

— Acidemia metilmalonică
— Acidemia izovalerică
— Acidemia piroglutamică
— Methemoglobinemia

mai rar de tipul VI (boala Hers), produse prin defecte enzimatice binecunoscute implicate în formarea şi desfacerea glicogenului, prezintă în tabloul clinic şi biologic, printre alte tulburări, o acidoză metabolică mixtă produsă de creşterea acidului lactic şi a corpilor cetonici, asociate de obicei unei hipoglicemii rezistente la glucagon (400, 755, 1165, 1484).

Intoleranţa ereditară la fructoză (549) este o tulburare caracterizată prin hipoglicemie severă şi vărsături după administrarea de fructoză ori sorbitol, produsă de deficienţa în 1-fosfofructoaldolază şi în mai mică măsură în 1,6-difosfofructoaldolază (1229), deficienţe evidenţiate în ficat (722), mucoasa intestinală (1170) şi rinichi (1134). Tulburările metabolice mai importante constau în: hipoglicemie severă (446) rezistentă la glucagon, produsă de blocarea eliberării hepatice a glucozei, scăderea fosfatului anorganic, creşterea fructozemiei, creşterea lactatemiei, piruvicemiei şi a corpilor cetonici. Ultimele tulburări explică acidoza metabolică ce apare în unele cazuri. Lactacidemia este consecinţa blocării neoglucogenezei şi a 1,6-difosfofructoaldolazei (549) ori a glucozofosfatizomerazei (1775), şi nu a hipoglicemiei (1230).

Deficienţa în *fructozo 1,6-difosfatază* (111, 1203) prezintă, printre altele, o hipoglicemie (sub 20 mg/100 ml), hiperlactatemie (pînă la 20 mEq/l) şi o creştere discretă a corpilor cetonici. Acidoza metabolică este marcată (*p*H <7,20) şi explicată prin creşterea lactatului plasmatic (1203).

Acidozele lactice cu patogenie necunoscută includ o serie de tulburări, descrise în general pe cîteva cazuri şi în care acidoza metabolică este produsă de creşterea lactatului plasmatic. Dintre acestea, amintim: acidoza lactică neonatală cu degenerare cerebrală chistică (951); acidoza lactică recurentă a copilului cu întîrziere de dezvoltare psihomotorie (489, 633, 680, 691, 1242, 1421); acidoza lactică recurentă a copilului fără tulburări neurologice (1026, 1112); acidoza lactică a copilului asociată cu encefalomielopatie necrozantă subacută (326, 747, 1758) şi alaninemie crescută (412) sau aminoacidurie generalizată; acidoză lactică asociată cu atrofie musculară pseudomiopatică

(1357); acidoza lactică cronică recurentă a adultului (1357); acidoza lactică asociată cu miopatie (910, 1315, 1660); acidoza lactică asociată cu microcefalie, întîrziere mintală, diabet zaharat și alaninemie (1549). Hiperalaninemia, care poate fi secundară creșterii acidului piruvic (155, 976), se însoțește ea însăși de acidoză (794, 795).

b) **Tulburări ale metabolismului lipidic.** *Acidemia butirică și hexanoică* (1165) se datorește absenței enzimelor ce mediază metabolizarea acizilor grași în etapa de acid butiric și hexanoic. Pentru acest motiv, concentrația plasmatică a acestora crește, producînd acidoză. Tulburarea se întîlnește la copilul mic și se manifestă prin astenie, deshidratare și convulsii. Moartea survine, de obicei, în prima lună.

Acidemia propionică (746, 882) este o tulburare ce apare după naștere și se manifestă prin hipotonie, areflexie, hiperventilație. Acidemia se datorește creșterii concentrației plasmatice a acidului propionic, pînă la valori de 40 mg/100 ml (1165).

Glicinemia cetozică este o tulburare dată de defectul transformării acidului propionic în acid metilmevalonic (fig. 78). Afecțiunea se manifestă prin episoade de acidoză severă cu cetonemie apărute în primele zile ale vieții (1165). Episoadele cetoacidotice sînt legate, se pare, de cantitatea proteinelor din dietă. Cetonemia nu este dată de acidul acetilacetic sau betahidroxibutiric, ci de derivați cetonici ai aminoacizilor ramificați (1073). Concentrația plasmatică a glicinei este crescută.

c) **Tulburări în metabolismul aminoacizilor.** *Acidemia metilmalonică* este o tulburare care se datorește absenței metilmalonil-CoA-mutază (tipul I) sau a cofactorului ei (5'-deoxiadenozin-cobalamină) dependent de prezența vitaminei B_{12} (tipul II). După cum se observă în fig. 79, metilmalonil-CoA este metabolitul final comun al transformărilor preliminare ale aminoacizilor ramificați (izoleucină, metionină, treonină, valină), precum și al unor acizi grași, înainte ca aceștia să intre în ciclul lui Krebs (49, 597, 1135). În mod obișnuit, L-metilmalonil-CoA trece în succinil-CoA (component al ciclului Krebs), grație prezenței enzimei menționate. Absența acesteia va avea drept consecință acumularea de L-metilmalonil-CoA, un inhibitor puternic al piruvat decarboxilazei, precum și de acid metilmalonic a cărui concentrație poate depăși 2 mEq/l. Acidul metilmalonic este un izomer structural al acidului succinic. El derivă în mod obișnuit din acidul propionic și deci din catabolismul izoleucinei, metioninei și treoninei și direct din valină (1165). Acidul metilmalonic există în două forme stereoizomerice *a* și *b* care sînt interconvertite printr-o racemază specifică. Numai forma *b* poate trece în acid succinic prin acțiunea unei izomeraze specifice, a cărei absență explică apariția tulburărilor. În absența unui aport glucidic suficient, neoglucogeneza din proteine este împiedicată, de unde apariția hipoglicemiei, a hipercetonemiei (222, 574) și a producției de acid lactic (347, 960). Diagnosticul se stabilește pe baza valorilor crescute ale acidului metilmalonic, atît în plasmă, cît și în urină (574, 1477). Această tulburare constituie un exemplu tipic de acidoză metabolică mixtă, în care participă nu numai acidul metilmalonic, dar și corpii cetonici (a căror concentrație crește îndeosebi în perioadele de vărsături sau după infecții), precum și lactatul plasmatic (960). Acesta din urmă poate fi în unele cazuri normal (1179). Acidemia cronică explică tabloul clinic caracterizat

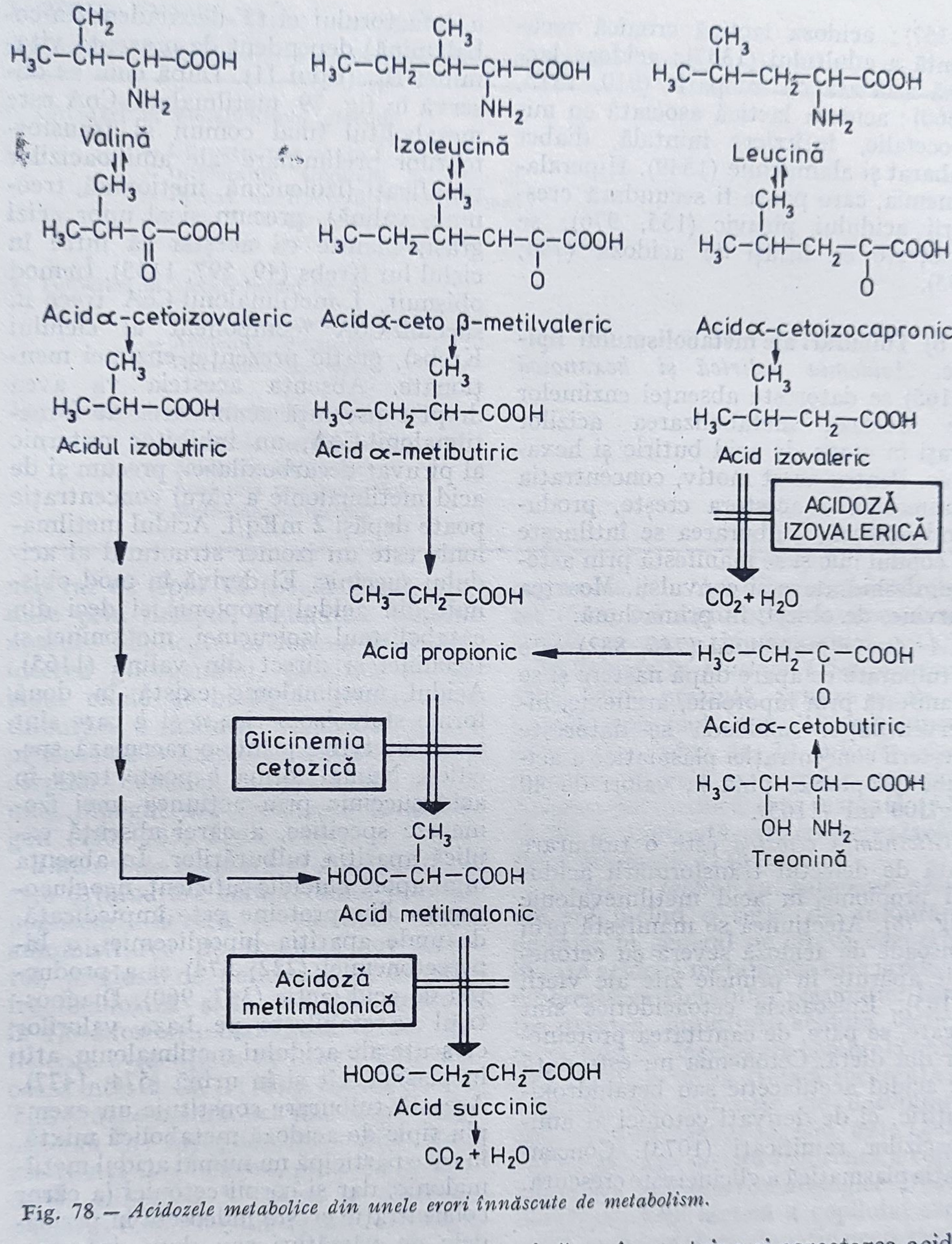


Fig. 78 — *Acidozele metabolice din unele erori înnăscute de metabolism.*

prin crize convulsive, letargie, anxietate, vărsături, fenomene ce apar în primii doi ani de viață (574, 597, 1477). Tulburarea poate fi parțial controlată prin regim alimentar bogat în glucide și sărac în proteine și corectarea acidemiei prin substanțe alcaline (347). În această condiție, dezvoltarea psihomotorie a copilului poate fi normală.

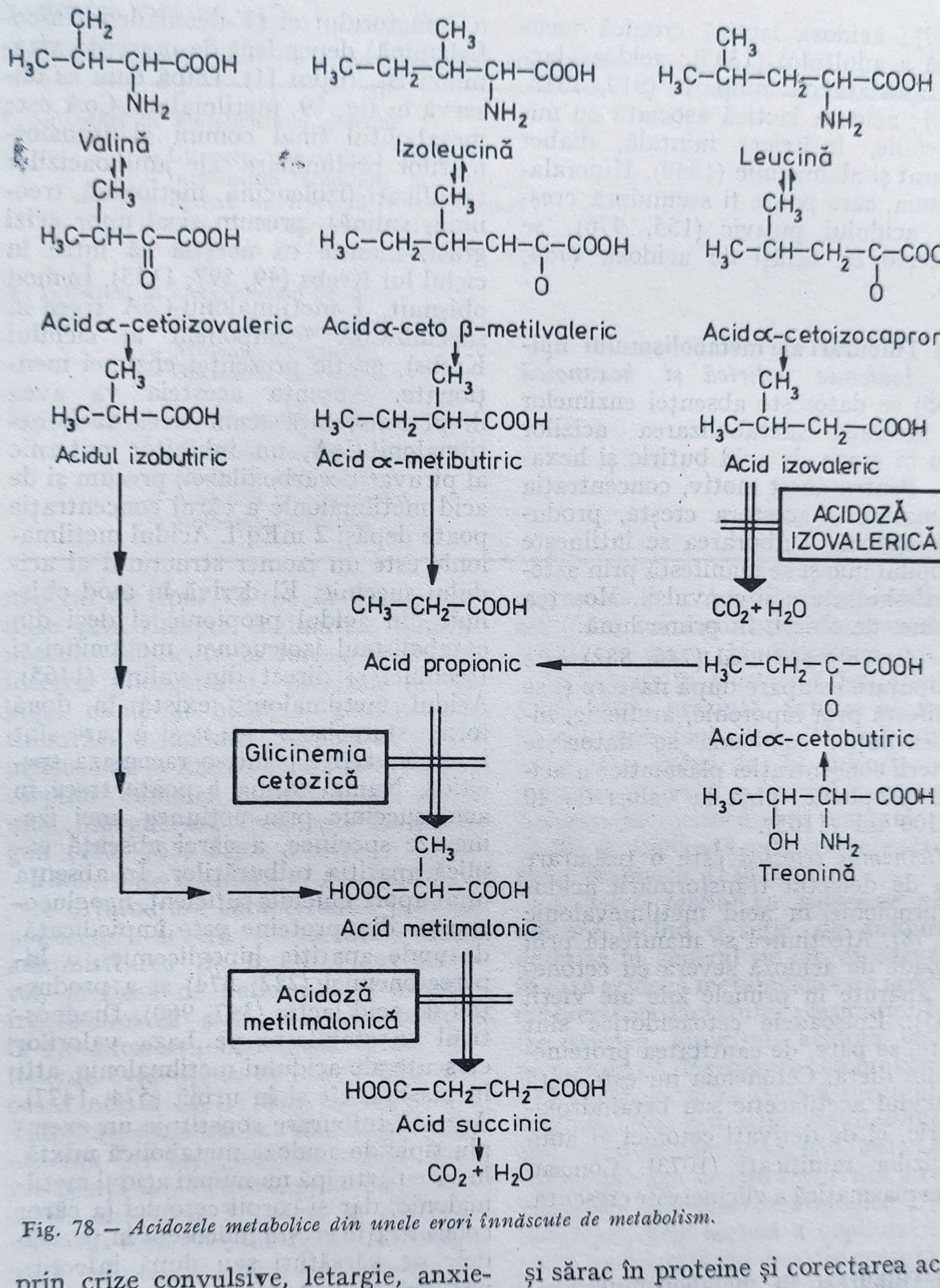


Fig. 78 — *Acidozele metabolice din unele erori înnăscute de metabolism.*

prin crize convulsive, letargie, anxietate, vărsături, fenomene ce apar în primii doi ani de viață (574, 597, 1477). Tulburarea poate fi parțial controlată prin regim alimentar bogat în glucide și sărac în proteine și corectarea acidemiei prin substanțe alcaline (347). În această condiție, dezvoltarea psihomotorie a copilului poate fi normală.

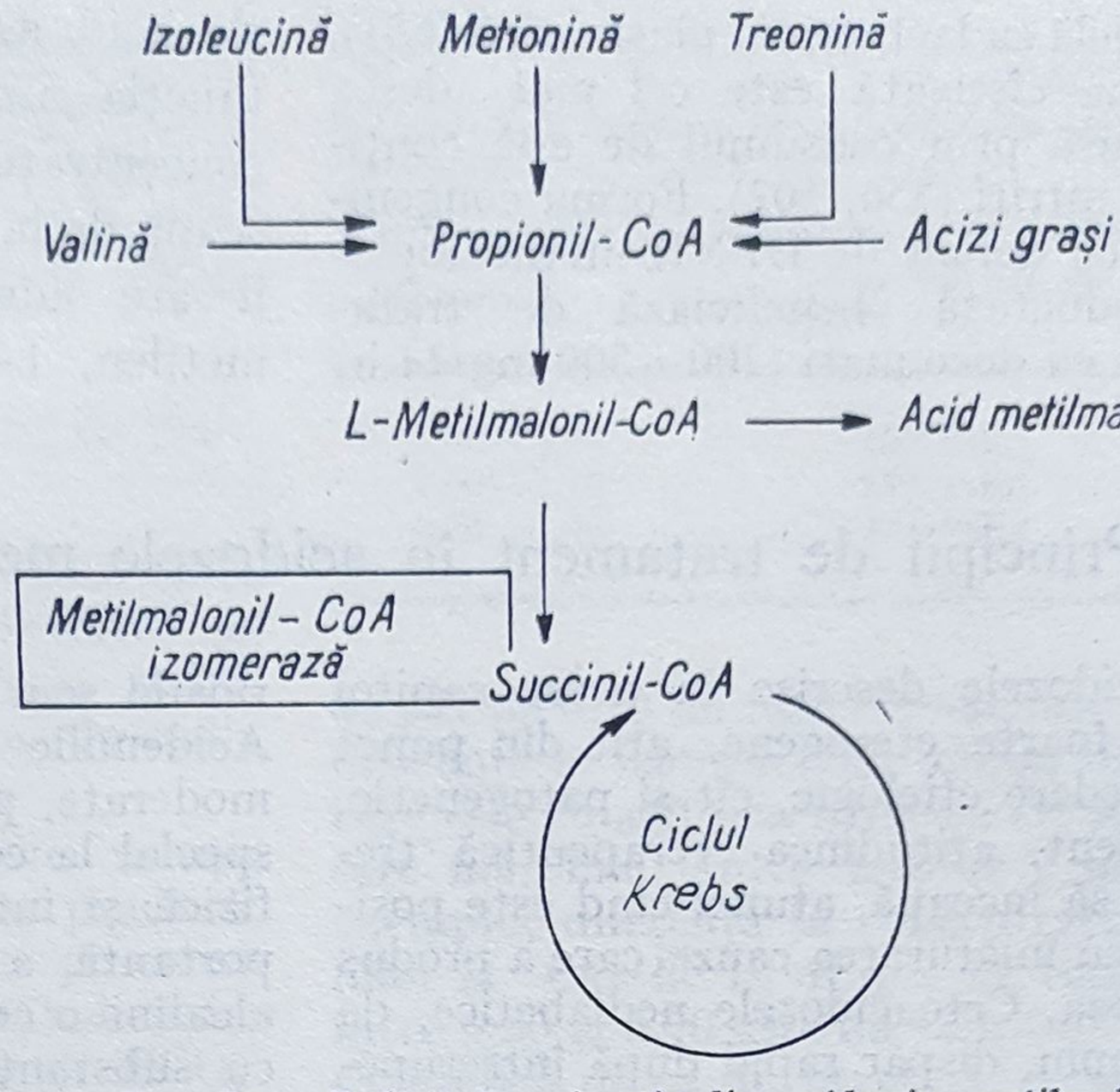


Fig. 79 — *Deficitul enzimatic din acidemia metilmalonică.*

Acidemia izovalerică (262, 1167, 1578) este consecința unui defect în catabolismul leucinei, care duce la acumularea acidului izovaleric (fig. 78). Boala, care apare în prima copilărie, este foarte gravă și se manifestă prin acidoză severă, vărsături și întîrziere mintală (1165).

Acidemia piroglutamică (796, 1034) este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autozomal recesiv, caracterizată prin acidoză metabolică produsă de acumularea în sînge și țesuturi a acidului piroglutamic (796, 909, 1034). Defectul constă în activitatea scăzută a glutationsintetazei (1034), de unde scăderea concentrației intraeritrocitare a glutationului (659, 909, 1700). Hiperproducția de acid piroglutamic (responsabil de apariția acidozei) pare a se datora creșterii activității γ-glutaril-cisteinsintetazei (1034). Tulburările neurologice importante care fac parte din tabloul clinic al bolii se datoresc scăderii concentrației glutationului în celulele cerebrale.

Methemoglobinemia este o tulburare care poate apărea printr-un defect congenital dublu: absența DPNH-methemoglobinreductazei (enzimă ce reduce methemoglobina în eritrocitele normale), tulburare transmisă fie recesiv, fie dominant; prezența unei methemoglobine anormale (hemoglobina M) este o tulburare dată de substituția unui aminoacid din lanțul α ori β al moleculei de globină (1165). Ea poate fi și cîștigată, atunci cînd în organism pătrund o serie de agenți chimici, ca nitriții, derivații de anilină, dinitrofenolul sau cloratul de K (350, 371, 501, 502, 632, 651), care cresc concentrația methemoglobinei în sînge peste valoarea normală de 2% din cantitatea hemoglobinei sîngelui. Cînd concentrația methemoglobinei atinge 15—30%, apar: cianoză, tahicardie, dureri generalizate, grețuri, iar cînd valorile depășesc 40% apar confuzia și coma (1165). Întrucît methemoglobina leagă strîns oxigenul, consecința principală va fi hipoxia tisulară (651). Acidoza metabolică se datorește creșterii concentrației lactatului și piruvatului plasmatic. În cazurile medii, pH-ul scade în jur de 7,20, acidemia fiind

paralelă cu lactatemia plasmatică (651). Forma cîștigată este cel mai adesea produsă prin consumul de apă conținînd nitriți (356, 502). Forma congenitală cu deficit de DPNH-methemoglobinreductază beneficiază de tratament cu doze mari (200—500 mg/24 h) de acid ascorbic, care poate suplini funcția enzimei absente. În acest fel, concentrația methemoglobinei poate să scadă de la 50% la 10%. Același efect îl are administrarea albastrului de metilen, 1—2 mg/kg corp (1165).

9. Principii de tratament în acidozele metabolice

Acidozele descrise în acest capitol sînt foarte eterogene, atît din punct de vedere etiologic, cît și patogenetic. Evident, atitudinea terapeutică trebuie să înceapă, atunci cînd este posibil, cu înlăturarea cauzei care a produs acidoza. Cetoacidozele nediabetice, de exemplu, dispar rapid după întreruperea cetogenezei, fie printr-un aport alimentar adecvat (în post, în vărsăturile incoercibile, în cetoza hipoglicemică), fie prin înlăturarea factorului cetogenetic (consum de alcool, stres, febră etc.). De asemenea, în acidozele produse de pierderi digestive de baze, întreruperea acestora prin tratamentul etiologic al dizenteriei sau holerei va duce rapid la corectarea tulburării acidobazice existente.

În unele erori înnăscute de metabolism (ca, de exemplu, intoleranța la fructoză, glicogenozele, aciduria metilmalonică) prevenirea unui puseu acidotic poate fi făcută prin administrarea unei diete corespunzătoare din care trebuie excluse alimentele ce conțin glucidul (în intoleranța la fructoză) sau aminoacizii (în acidemia metilmalonică) ce nu pot fi metabolizați sau, dimpotrivă, hipoglicemia trebuie prevenită prin mese frecvente cu conținut standardizat în glucide (în glicogenoze).

Tratamentul cu alcaline este recomandat numai în cazurile în care nu dispunem de o terapie etiopatogenetică și în care acidemia, chiar pentru perioade scurte de timp, este marcată. Acidemiile cronice, chiar dacă sînt moderate, pot avea efecte negative în special la copil, tulburînd dezvoltarea fizică și intelectuală. O indicație importantă a tratamentului cu soluții alcaline o constituie intoxicațiile acute cu substanțe acide. Deși utilizată de aproape un secol, administrarea soluțiilor alcaline se face empiric. Formulele de calcul al necesarului, care țin seama de spațiul de difuziune al substanței administrate și de deficitul de baze existent, dintre care cea mai cunoscută este:

$$\text{mEq substanță alcalină} = -\text{BE} \times (\text{greutate în kg} \times 0{,}3),$$

nu corespund realității, întrucît substanța respectivă introdusă în organism se comportă diferit în raport cu funcția renală, capacitatea tampon a organismului (imposibil de evaluat pe baza analizei sîngelui) și cu eficiența măsurilor de blocare a producției acide în organism (144, 1781). Așa se explică corecția incompletă a unei acidoze sau, dimpotrivă, producerea unei alcaloze metabolice postterapeutice, uneori dificil de tratat, la bolnavi la care calculul necesarului a fost făcut după aceeași formulă. În plus, trebuie avut în vedere că majoritatea soluțiilor alcaline aduc un aport substanțial de Na^+, existînd riscul inducerii unei hipernatremii secundare și chiar a unei come hiperosmolare.

Pentru a evita apariția fenomenelor secundare menționate, tratamentul acidozelor metabolice la copil (38) trebuie făcut cu prudență. O formulă care încearcă aprecierea dozelor de bicarbonat de Na^+ este:

$$mEq/l = \frac{\text{greutatea (kg)} \times \text{deficitul de baze (mEq)}}{3}.$$

Dintre soluțiile tampon utilizate în clinică, în afară de bicarbonatul de sodiu menționăm lactatul de sodiu, acetatul de sodiu, carbonatul de sodiu hidratat și soluția THAM.

Bicarbonatul de sodiu este soluția cel mai frecvent folosită în practică, a cărui administrare se face pe considerentul că o acidoză metabolică înseamnă totdeauna un deficit de HCO_3^-. După cum am văzut, bicarbonatul reprezintă principalul tampon al lichidelor organismului. Concentrațiile de HCO_3Na disponibile sînt indicate în tabelul XXXVIII. Cantitatea administrată ca primă doză într-o acidoză metabolică, recomandată de Beach (144), este redată în tabelul XXXIX.

TABELUL XXXVIII

Concentrațiile folosite pentru soluțiile de bicarbonat de sodiu

g/l	Na^+, mEq/l	HCO_3^-, mEq/l
14	166,6	166,6
42	500	500
84	1 000	1 000

Indicația dată de autor este numai orientativă. După părerea noastră, ea nu este justificată nici teoretic, nici practic. Printre altele, diferența în concentrația ionilor H^+ (pe care dorim să o corectăm) este de numai 29 mEq/l între pH 7,10 și 7,30 și de 108 mEq/l între pH 6,80 și 7,30. Trebuie ținut cont de faptul că o diferență pe scala

TABELUL XXXIX

Doza inițială de bicarbonat folosită în acidozele metabolice, după Beach, 1974 (144)

pH actual	Doza inițială de $NaH\ CO_3$
7,10 – 7,30	100 mEq
7,00 – 7,10	150 mEq
6,80 – 7,00	200 mEq

de pH de 0,10 unitate corespunde unei diferențe în concentrația ionilor de H^+ care este cu atît mai mare cu cît pH-ul este mai mic. Între 7,30 și 7,40, de exemplu, diferența în concentrația ionilor H^+ este de 10 nEq/l, în timp ce între 6,80 și 6,70 este de 42 nEq/l. Așa se explică de ce, în practică, creșterea pH-ului este foarte dificilă la valorile sale foarte mici (în special sub 7,0), în timp ce administrarea de alcaline la un bolnav cu un $p\text{H} > 7{,}20$ duce aproape invariabil la o alcaloză metabolică. Prevenirea acesteia nu poate fi făcută decît printr-o urmărire continuă a parametrilor acidobazici și adaptarea dozelor de soluții tampon la răspunsul înregistrat după administrarea cantităților anterioare.

Atunci cînd bicarbonatul de sodiu se administrează ca antiaritmic (258) în resuscitarea cardiopulmonară, nu trebuie uitat că soluțiile hipertone (84 g/l) pot produce o încărcare circulatorie marcată, nu prin lichidul introdus, ci prin deplasarea unei cantități importante de apă din spațiul i.c. în cel e.c., care la cardiaci poate fi periculoasă (1759).

Lactatul de sodiu și *acetatul de sodiu* acționează prin metabolizarea anionilor lactat și acetat, care duc la formarea de bicarbonat în cantități echivalente (1022). Metabolizarea lactatului și acetatului duce la producție de CO_2 și H_2O care prin unirea lor vor da H_2CO_3 și în final, prin disociere, HCO_3^-. Lac-

tatul și acetatul sînt totuși ceva mai puțin eficiente decît bicarbonatul în corectarea acidozei (1441), întrucît acidoza împiedică metabolizarea rapidă a anionilor respectivi. Deși s-a afirmat că insuficiența hepatică nu are o influență marcată asupra metabolizării lactatului de Na (1625), folosirea acestuia în acidozele lactice asociate cu o boală hepatică este contraindicată (906, 1092).

Carbonatul de sodiu hidratat este o soluție electrolitică cu o putere de alcalinizare slabă (conține 17,4 mEq/l $CO_3^=$, transformabil în HCO_3) extrem de utilă în tratamentul cetoacidozelor (II, 12, *11*) în care alcalinizarea brutală cu bicarbonat are efecte negative multiple, corectarea acidozei putîndu-se obține prin acoperirea deficitului hidroelectrolitic și, în special, prin cuparea cetogenezei (administrarea de insulină și glucoză).

Soluția THAM (Tris-hidroximetil-aminometan 36,6 g și NaCl 1,72 g/l) acționează ca o bază aminată care reacționează cu H_2O pentru a forma $THAM \cdot H^+$ și OH^-. Ionul hidroxil se combină cu CO_2 produs în organism formînd ionul HCO_3^-. Hidroliza THAM-ului depinde de *p*H-ul mediului. La un *p*H de 6,90 l, 1 THAM 0,3 M corespunde la 270 mEq HCO_3^- și numai la 210 mEq pentru *p*H-ul de 7,40 (1022). Trebuie menționat că spațiul de difuziune al THAM-ului (55% din greutatea corpului) este mai mare decît cel al bicarbonatului care difuzează în aproximativ 33% din greutatea corpului (743). La molaritate egală, puterea alcalinizantă a THAM-ului este ceva mai mică decît a bicarbonatului (786). Alcalinizarea i.c. este mai marcată cu THAM decît cu celelalte soluții tampon, deși bicarbonatul are un efect alcalinizant i.c. bine definit (12). Trebuie menționat că riscul deprimării respirației este mai mare cu THAM (1155), fiind contraindicat în tulburările respiratorii marcate. Un avantaj cert al soluției THAM constă în conținutul mic în sodiu (29 mEq/l), făcîndu-l extrem de util în acidozele hipernatremice. Menționăm totuși că, deși nu aduce Na^+, cationul $THAM \cdot H^+$ este osmotic activ, putînd induce o hiperosmolaritate, mai ales în condițiile scăderii filtratului glomerular. Cînd funcția renală este bună, THAM-ul se elimină rapid, nefiind reabsorbit (1155). Întrucît THAM-ul disociază mai bine i.c. decît e.c., riscul hiperosmolarității intracelulare este mai mare în raport cu celelalte soluții alcaline (1022).

Soluția THAM este contraindicată în insuficiența respiratorie, în insuficiența cardiacă, în insuficiența renală, în hipertensiunea arterială și în hipoglicemie. Nu se administrează sub 6 ani. La gravide administrarea trebuie să fie foarte prudentă. Doza obișnuită este de 250—500 ml (75—150 mEq), în perfuzie lentă i.v., în decurs de 1—2 h.

Un inconvenient al tuturor soluțiilor alcaline este acela că în acidemiile apărute la bolnavii cu funcția renală alterată (oligoanurici) creșterea *p*H-ului se obține cu prețul hiperhidratării. În aceste cazuri atitudinea cea mai logică, care permite corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și acidobazice, eliminînd și un eventual toxic acid (de origine exogenă) dializabil, este dializa extrarenală.

O echilibrare corectă acidobazică trebuie făcută paralel cu acoperirea deficitului hidric sau electrolitic existent. Se cunosc numeroase cazuri în care, chiar fără un aport alcalin, restabilirea parametrilor hemodinamici și a funcției renale, asociată cu blocarea producției acide (cetogeneză, lactico-geneză), duce rapid la restabilirea parametrilor acidobazici normali. Aceasta se explică prin capacitatea mare a rinichiului de a produce HCO_3^- atunci cînd condițiile metabolice și hemodinamice îi permit o funcție normală.

12

Cetoacidozele diabetice

1. Introducere

În evoluția diabetului zaharat, tulburările metabolice care pot apărea ca o consecință a deficienței absolute sau relative de insulină îmbracă aspecte multiple. Astfel, diabetul se consideră a fi *echilibrat* cînd glicemia *à jeun* este normală, glicozuria absentă, iar tulburările lipidice corectate; diabetul este *dezechilibrat* cînd glicemia *à jeun* depășește 140 mg/100 ml, iar glicozuria prezentă; diabetul se consideră a fi *decompensat* atunci cînd alături de glicemia depășind în general 200 mg/100 ml există o creștere a cetonemiei (> 1 m Mol/l), apreciată în mod obișnuit prin determinarea calitativă a corpilor cetonici în urină.

Deși morbiditatea și mortalitatea prin cetoacidoză diabetică gravă au scăzut impresionant după introducerea insulinoterapiei, frecvența ei este încă destul de mare, iar gravitatea oglindită încă în procentul important de decese ce survin în cursul ei și care în cele mai multe servicii medicale depășește 10% și uneori chiar 20%. Scăderea mortalității sub 2% (1427) și chiar sub 1% (779, 1092, 1101, 1517), obținută în centrele specializate în urgențe metabolice, arată că o bună cunoaștere a dinamicii tulburărilor caracteristice acestor situații permite obținerea unor rezultate terapeutice remarcabile.

Fiziopatologia cetoacidozelor diabetice constituie unul dintre capitolele cele mai complexe ale medicinii. În cadrul ei se întîlnesc cele mai variate tulburări: *endocrine* (scăderea absolută sau relativă a insulinei, creșterea glucagonului, catecolaminelor, cortizolului, hormonului de creștere), *metabolice* (hiperglicemie, hiperlipemie, modificări aminoacidice), *hidroelectrolitice* (deshidratare, scăderea capitalului de K^+, Na^+, Cl^-, Mg^{++}, fosfor), *acidobazice* (acidemie prin hiperproducție de corpi cetonici și uneori de acid lactic), *hemodinamice* (colapsul vascular, edem cerebral) și uneori ale *coagulabilității* sanguine (sindrom de coagulare intravasculară). Dacă la acestea adăugăm tulburările care țin de factorul declanșant (o infecție severă, un infarct miocardic, un accident vascular cerebral, o pancreatită acută etc.), complexitatea problemelor terapeutice pe care această catastrofă metabolică le ridică este cu totul deosebită.

2. Clasificarea cetoacidozelor diabetice (775, 1101, 1101 b)

Este admis în prezent că în raport cu severitatea tulburărilor metabolice, hidroelectrolitice și acidobazice, cetoacidoza diabetică trece printr-o serie de stadii pornind cu cetoacidoza incipientă și sfîrșind cu forma severă (coma

diabetică profundă). Întrucît aceasta din urmă prezintă o gravitate deosebită, dînd și cel mai mare procent de mortalitate, multe studii se referă la cetoacidozele severe, care, din păcate, nu au fost definite pe baza unor criterii obiective. Lipsa omogenității cazurilor incluse în diferite statistici face dificilă compararea datelor comunicate privind în special atitudinea terapeutică. Cele mai multe studii se referă la „cetoacidoza diabetică severă" (termen pe care l-am păstrat și noi), incluzînd în această categorie cazurile ce evoluează cu valori ale CO_2-total $<$ $<$ 10 mEq/l (75, 150, 151, 152, 238, 1032, 1049). Assan și col. (78) consideră ca cetoacidoză severă cazurile în care CO_2-total este $\leqslant$ 10 mEq/l și pH $\leqslant$ 7,30 (valori care nu concordă între ele); Daughaday (391) include în aceeași categorie cazurile cu CO_2-total $<$ 7 mEq/l și pH $<$ 7,10, iar Cohen și col. (338), cazurile în care CO_2-total variază între 0 și 10 mEq/l, cetoacidozele moderate fiind cele în care CO_2-total variază între 10 și 15 mEq/l. Assal (75) încearcă a clasifica cetoacidozele în „cetoze" cînd CO_2-total este $>$ 20 mEq/l, „cetoacidoze" cînd acesta variază între 10 și 20 mEq/l, iar „coma cetoacidotică", situația în care CO_2-total este $<$ 10 mEq/l. Duncan (453) consideră „cetoze" cazurile în care CO_2-total variază între 15 și 20 mEq/l (situație în care de obicei există deja acidemie) iar „cetoacidoze" cazurile cu valori sub aceste limite. Ați autori aplică termenul de cetoacidoză unor cazuri foarte eterogene, cu pH variind între 6,72 și 7,48 (579, 846, 855, 1138, 1460) și CO_2-total mergînd de la 3 la 22 mEq/l. În fine, în unele lucrări se aplică termenul de cetoacidoză ori comă diabetică fără a indica gradul de tulburare acidobazică (233, 600, 1200, 1586, 1279a) ori se introduc o serie de termeni vagi, ca cetoacidoză moderată ori severă (1582), cetoacidoză compensată sau decompensată (438), comă sau precomă (1208), luînd drept criteriu unele manifestări clinice fără referire la tulburările acidobazice.

Pentru motivele arătate, recent (775, 779, 1101) am propus o clasificare a gravității cetoacidozelor în 4 stadii evolutive: cetoacidoză *incipientă* (stadiul I), *moderată* (stadiul II), *avansată* sau *precoma diabetică* (stadiul III) și *severă* sau *coma diabetică* (stadiul IV), avînd drept criterii de încadrare valoarea pH-ului, a CO_2-total și/ori a bazelor în exces. Valorile ce definesc cele 4 stadii evolutive sînt redate în tabelul XL și fig. 80. Analiza a 1000

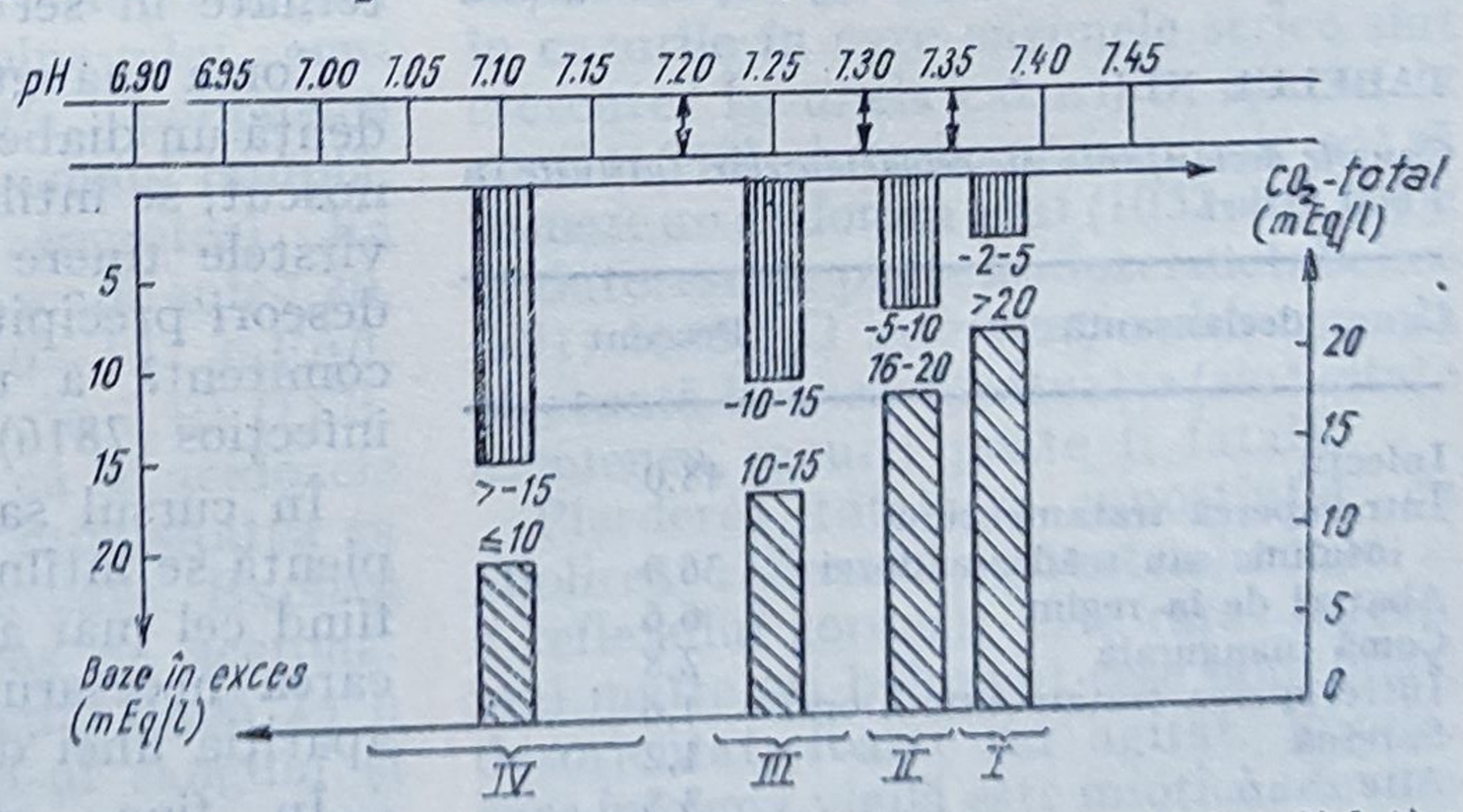


Fig. 80 — *Clasificarea cetoacidozelor diabetice.*

TABELUL XL

Criteriile de clasificare stadială a cetoacidozelor diabetice

Stadiul evolutiv al cetoacidozei		Criteriile de clasificare		
		*p*H	CO_2-total mEq/l	baze exces mEq/l
I	Cetoacidoză incipientă	>7,35	21—26	— 2 la 5
II	Cetoacidoză moderată	7,31—7,35	16—20	— 5 la 10
III	Cetoacidoză avansată (precoma diabetică)	7,21—7,30	11—15	— 10 la 15
IV	Cetoacidoză severă (coma diabetică)	⩽7,20	⩽ 10	> — 15

cetoacidoze internate consecutiv în Clinica de nutriție și boli metabolice arată că această clasificare, bazată pe profunzimea tulburărilor echilibrului acidobazic, exprimă gravitatea cetoacidozelor, intensitatea tratamentului necesar corectării tulburărilor metabolice, hidroelectrolitice, acidobazice și hemodinamice fiind cu atît mai mare, cu cît gradul cetoacidozei este mai avansat.

3. Cauzele declanşante ale cetoacidozelor

După cum se observă în tabelul XLI, în care sînt înscrise cauzele de decompensare întîlnite la 1000 cetoacidoze internate consecutiv în Clinica de nutriție și boli metabolice în anii 1975—1976, principala cauză declanșantă recunoscută și de alți autori (78, 127, 151, 290, 355, 524, 1092, 1101, 1586, 1686) este reprezentată de factorul infecțios. Gripa, virozele respiratorii, pneumonia acută, tuberculoza pulmonară, pielonefritele, abcesele la locul injecției etc. fac parte din cauzele de decompensare în mare parte prevenibile.

Întreruperea tratamentului insulinic sau oral ori abaterile de la regim sînt consecința directă a lipsei de educație sanitară și de urmărire a acestor bolnavi. Din păcate, ele se întîlnesc încă într-un procent mare din cazurile internate în serviciile medicale.

Coma inaugurală, care pune în evidență un diabet zaharat anterior necunoscut, se întîlnește destul de des la vîrstele tinere (sub 20 de ani), fiind deseori precipitată de intervenția concomitentă a unui factor declanșant infecțios (7816).

În cursul sarcinii cetoacidoza incipientă se întîlnește destul de frecvent, fiind cel mai ades produsă de modificarea necesarului de insulină sau de apariția unei disgravidii.

În fine, orice agresiune acută (traumă fizică sau psihică, intoxicație

TABELUL XLI

Cauzele declanșante ale cetoacidozelor întîlnite în 1 000 cazuri

Cauza declanșantă	Procent
Infecții	48,0
Întreruperea tratamentului insulinic sau scăderea dozei	36,0
Abateri de la regim	6,6
Comă inaugurală	2,8
Întreruperea tratamentului oral	1,6
Sarcină	1,2
Alte cauze	3,8

medicamentoasă, intervenţie chirurgicală, arsură etc.) poate ocaziona apariţia unei cetoacidoze de gravitate variabilă. Un accident vascular cerebral (355), o pancreatită acută (1003), un infarct miocardic, o ischemie periferică acută pot reprezenta atît cauza declanşantă a cetoacidozei, cît şi complicaţia acesteia din urmă. În multe cazuri succesiunea reală a evenimentelor este greu de precizat.

4. Tabloul clinic al cetoacidozelor

Cetoacidozele incipiente şi cele moderate prezintă o simptomatologie săracă: astenie fizică şi psihică, poliurie şi polidipsie, miros de acetonă al expirului, uneori jenă epigastrică, greţuri şi vărsături.

Cetoacidozele avansate (precoma diabetică) şi cele severe (coma diabetică) prezintă o serie de manifestări care traduc tulburările metabolice, hidroelectrolitice şi acidobazice complexe.

Aspectul general al bolnavului este destul de caracteristic: tegumentele sînt palide, extremităţile reci, uneori faciesul este vultuos. Chiar în prezenţa unui proces infecţios bolnavul este hipotermic (1051, 1092, 1101).

Semnele de deshidratare globală sînt constante: aspect emaciat, nasul subţire, pielea şi mucoasele uscate, globii oculari hipotoni. Datorită hipotoniei musculare (consecinţă a deshidratării şi hipopotasemiei i.c.), bolnavul are un aspect flasc, aton. Acest aspect pseudocadaveric al bolnavului contrastează cu respiraţia polipneică (20—30/min) de tip Kussmaul (amplă, profundă, cu expirul zgomotos). Ea apare atunci cînd pH-ul scade sub 7,20, iar CO_2-total sub 10—12 mEq/l, fiind maximă la pH-ul de 7,10 (117). Trebuie avut în vedere că în acidozele extreme (pH sub 6,90) intensitatea sa scade şi uneori chiar dispare. Expirul prezintă un miros intens de acetonă. Persistenţa hiperventilaţiei după 24 h de tratament, cînd pH-ul sanguin şi cel din LCR s-au normalizat, presupune fie o menţinere scăzută a pH-ului intracelular, fie o alterare a centrilor respiratori (855).

Semnele cardiovasculare cuprind: hipotensiune, mergînd pînă la colaps (în aproximativ 25% din cazuri) şi tahicardie (120—140/min), consecinţă a deshidratării şi a răsunetului metabolic asupra miocardului. Ca urmare a deshidratării, hipovolemiei şi hipotensiunii, poliuria iniţială poate fi înlocuită într-un stadiu final cu oligurie. Aceasta nu trebuie confundată cu pareza vezicală, produsă de depleţia potasică în musculatura netedă pe fondul unei neuropatii vegetative.

Semnele digestive se manifestă sub forma greţurilor şi vărsăturilor atribuite cel mai ades hipotoniei şi parezei gastrice şi foarte probabil iritaţiei produse de creşterea aciditătii gastrice. Durerile abdominale, uneori intense, au fost explicate prin distensia capsulei hepatice (864), întîlnindu-se mai ales în cazurile în care enzimele serice sînt crescute. În unele cazuri, în special la copii (1648), durerile abdominale pot să mimeze un abdomen acut (1052, 1101b) şi se datoresc în parte acidozei metabolice (291, 1648). O intervenţie chirurgicală efectuată în această situaţie (sînt citate asemenea cazuri) poate fi fatală.

Pierderea totală a cunoştinţei, cu abolirea reflexelor osteotendinoase şi a reflexului cornean, este rară. De cele mai multe ori bolnavul este obnubilat, dezorientat, foarte rar agitat. Pupila, care în coma vigilă este miotică, devine

midriatică în coma profundă. Rigiditatea cefei poate fi uneori întîlnită (338). În absența unui accident vascular cerebral, semnele de localizare neurologică lipsesc. Tulburările de cunoștință se datoresc asocierii acidozei, hiperglicemiei, deshidratării, hiperosmolarității și tulburărilor electrolitice. O comă metabolică profundă datînd de mai mult de 6 ore are un prognostic grav, în unele statistici mortalitatea ridicîndu-se la 50% din cazuri (798).

În tabelul XLII redăm frecvența semnelor clinice întîlnite de noi în 410 cetoacidoze severe, comparativ cu procentele înregistrate de Cohen (338).

TABELUL XLII

Frecvența semnelor clinice în cetoacidozele diabetice severe

Semne clinice	Cohen (1960)	Datele noastre pe 410 cazuri
Piele uscată (deshidratare)	95%	98%
Facies vultuos	74%	41%
Miros de acetonă	52%	92%
Hipotonia globilor oculari	40%	32%
Respirație Kussmaul	62%	91%
Dureri abdominale	26%	46%
Hepatomegalie	7%	—
Hiporeflexie	36%	21%
Rigiditate de ceafă	5%	2%
Hipotermie	—	93%
Hipotensiune marcată	—	28%
Obnubilare	—	67%
Comă profundă	—	12%

5. Fiziopatologia cetoacidozelor diabetice

Principala tulburare în diabetul zaharat este insuficiența absolută sau relativă de insulină. Intervenția unuia din factorii declanșanți menționați (infecții, stres etc.) duce rapid la hipersecreția unor antagoniști hormonali ai insulinei, ca glucagonul (24, 78, 857, 1146), cortizolul (78, 223, 857, 1529), catecolaminele (21, 80) și hormonul de creștere (21, 80, 374, 1640). Acest dezechilibru endocrin va duce la scăderea efectelor insulinice, cu creșterea celor antiinsulinice, explicînd, printre altele, hiperglicemia, neoglucogeneza, catabolismul lipido-proteic și hiperproducția de corpi cetonici.

Un prim efect al diminuării activității insulinice este *hiperglicemia* (fig.81). Ea se datorește mai multor factori: scăderii pătrunderii i.c. a glucozei, glicogenolizei exagerate și în special neoglucogenezei realizate îndeosebi pe seama catabolismului proteic. S-a demonstrat astfel (56) că în diabetul zaharat decompensat, în timp ce concentrația plasmatică a aminoacizilor ramificați, neglucogenetici (valină, izoleucină, leucină) crește, concentrația aminoacizilor glucogenetici (alanină, glicocol, treonină, serină) scade, datorită captării lor hepatice și utilizării în neoformarea de glucoză (503, 503 a, 505). Dacă la individul normal *à jeun*, gluconeogeneza permite sinteza a 140 g glucoză/24 h, în cetoacidoza diabetică cantitatea produsă poate fi de 2—3 ori mai mare. Așa se explică glicozuria care poate depăși uneori

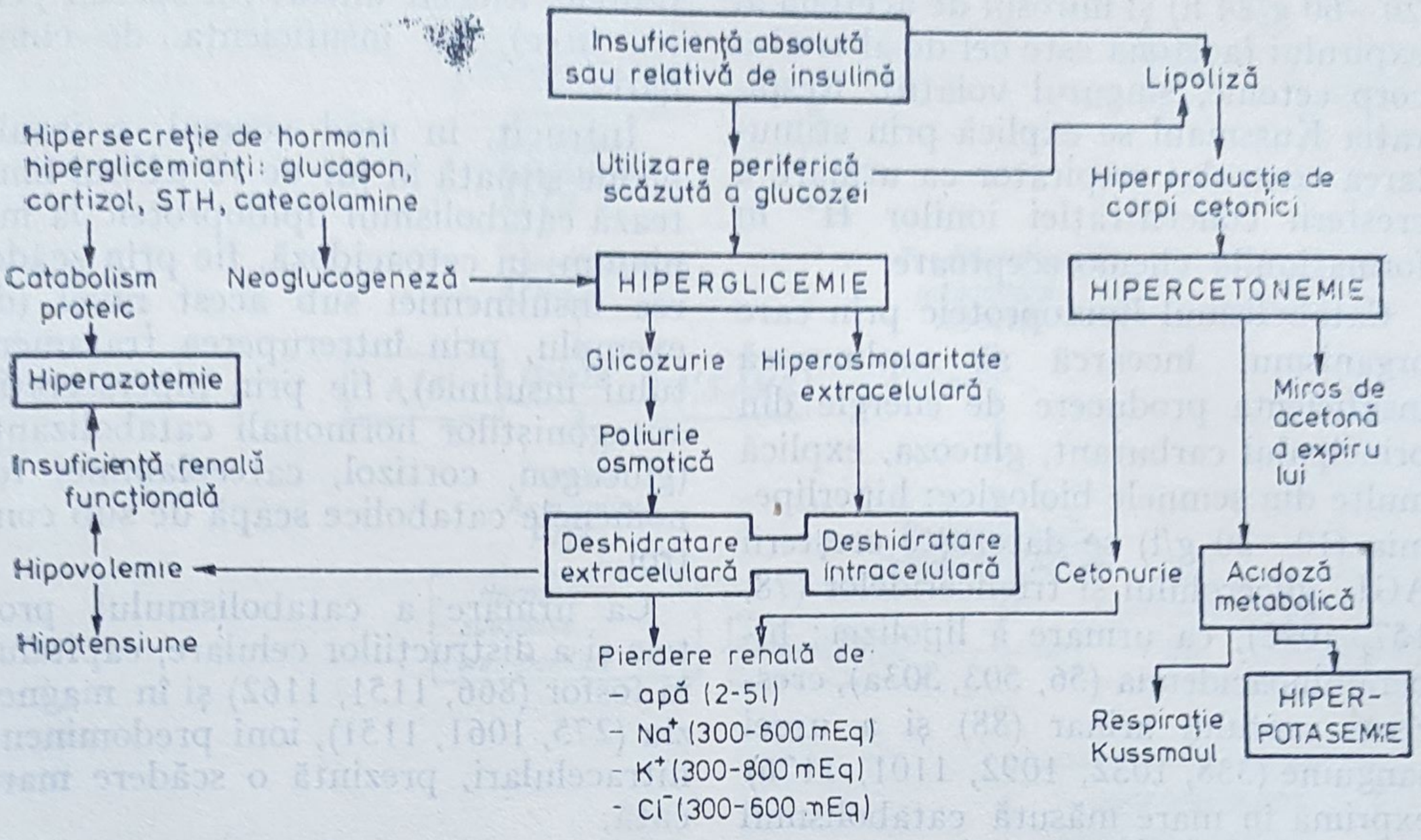


Fig. 81 — *Fiziopatologia cetoacidozelor diabetice.*

200 g/zi, chiar dacă aportul de glucide este întrerupt.

Ca urmare a hiperglicemiei marcate, osmolaritatea e.c. va crește (938). O parte din apa celulară va fi atrasă în spațiul extracelular de-a lungul gradientului de osmolaritate creat, producînd o *deshidratare intracelulară* (1778). Datorită glicozuriei și poliuriei osmotice, o mare parte din apa aflată în spațiul e.c. va fi pierdută prin urină, realizînd în final o deshidratare mixtă, mai accentuată însă în spațiul i.c. Deși cantitățile de electroliți (în special Na^+, K^+, Cl^-) pierduți prin urină în cursul diurezei osmotice și eliminării de corpi cetonici sînt mari (774, 780, 1091, 1101 b), pierderile de apă sînt de multe ori proporțional mai importante (1151, 1457). Pe lîngă eliminările renale de apă și electroliți, trebuie avute în vedere și pierderile produse prin vărsături sau acumularea de lichid în stomacul dilatat (1151) ca urmare a parezei gastrice produse atît de neuropatia vegetativă, cît și de hipopotasemia i.c. (776, 1101 b, 780). *Hiperosmolaritatea* plasmatică înregistrată în mai mult de jumătate din cazuri este de obicei predominent hiperglicemică, mai rar exclusiv hiperglicemică și excepțional predominent hipernatremică (773). În mod obișnuit, deficitul hidric existent variază între 2 și 6 l (275, 930, 1092, 1101a, 1151, 1457), fiind mai mic în cetoacidozele instalate rapid (1151).

Un alt lanț de tulburări cu origine în deficiența de insulină este lipoliza crescută și hiperproducția de corpi cetonici, aspect analizat în subcapitolul următor. Întrucît corpii cetonici (acidul acetilacetic și β-hidroxibutiric) sînt acizi relativ puternici (pK 3,58 și respectiv 4,39), ei disociază aproape complet în lichidele biologice, producînd o acidoză metabolică a cărei profunzime poate fi deosebit de marcată; pH-ul sanguin poate să scadă pînă la 6,80 (1685, 1781) și chiar 6,70 (775). Impregnarea organismului cu corpi cetonici explică acidoza metabolică, cetonemia (concentrația plasmatică depășește de multe ori 20 mEq/l), cetonuria (pierderile renale sînt mari:

20—60 g/24 h) și mirosul de acetonă al expirului (acetona este cel de-al treilea corp cetonic, singurul volatil). Respirația Kussmaul se explică prin stimularea centrului respirator ca urmare a creșterii concentrației ionilor H^+ în formațiunile chemoreceptoare.

Catabolismul lipidoproteic prin care organismul încearcă să suplinească insuficienta producere de energie din principalul carburant, glucoza, explică multe din semnele biologice: hiperlipemia (10—20 g/l) se datorește creșterii AGL, glicerolului și trigliceridelor (78, 157, 1092), ca urmare a lipolizei; hiperaminoacidemia (56, 503, 503a), creșterea azotului urinar (88) și a ureei sanguine (338, 1032, 1092, 1101, 1176) exprimă în mare măsură catabolismul proteic, asociat uneori (în special pentru uree), cu insuficiența de eliminare.

Întrucît, în mod normal, o insulinemie situată în jur de 10 μU/ml limitează catabolismul lipidoproteic la minimum, în cetoacidoză, fie prin scăderea insulinemiei sub acest nivel (de exemplu, prin întreruperea tratamentului insulinic), fie prin hipersecreția antagoniștilor hormonali catabolizanți (glucagon, cortizol, catecolamine) fenomenele catabolice scapă de sub control.

Ca urmare a catabolismului proteic și a distrucțiilor celulare, capitalul în fosfor (866, 1151, 1162) și în magneziu (275, 1061, 1151), ioni predominent intracelulari, prezintă o scădere marcată.

6. Cetogeneza din diabetul zaharat decompensat (79, 117, 1061, 1101, 1101 b, 1726)

Principalii carburanți tisulari sînt *glucoza*, *acizii grași* și *corpii cetonici*. Fiecare dintre ei joacă rolul cel mai important în anumite condiții. În perioada postabsorbtivă, glucoza reprezintă principalul substrat energetic. În post însă, sau după dietele sărace în glucide, scăderea glicemiei se însoțește de o creștere a concentrației AGL și, paralel cu ei, a producției de corpi cetonici. Întrucît țesuturile extrahepatice îi utilizează ușor și proporțional cu producția lor, concentrația lor plasmatică nu crește decît puțin („cetoze fiziologice"). Participarea corpilor cetonici în asigurarea arderilor organismului crește după 7 zile de post de la 0,25% la 27,7% (1726). În aceste condiții, producția de corpi cetonici are o semnificație pur fiziologică. Ea trebuie diferențiată de cetogeneza patologică întîlnită în cursul decompensării diabetului și care realizează concentrații plasmatice depășind de 50—100 ori valorile normale. Calitativ, cetogeneza fiziologică (post, efort) nu se deosebește prin nimic de cetogeneza patologică. Deosebirea este numai cantitativă, producția de corpi cetonici în condiții patologice atingînd în diabetul zaharat 1 000—2 000 mMol/24 h (390, 391, 526). Întrucît cetogeneza maximă a fost apreciată (117) la 3,5 mMol/min (ceea ce ar corespunde în 12 h unei producții de 2 570 mMol dacă ea ar fi permanent maximală), se poate deduce că o mare parte din corpii cetonici produși în cursul diabetului decompensat sînt utilizați pentru acoperirea nevoilor energetice.

Se știe în prezent că precursorii corpilor cetonici sînt acizii grași liberi,

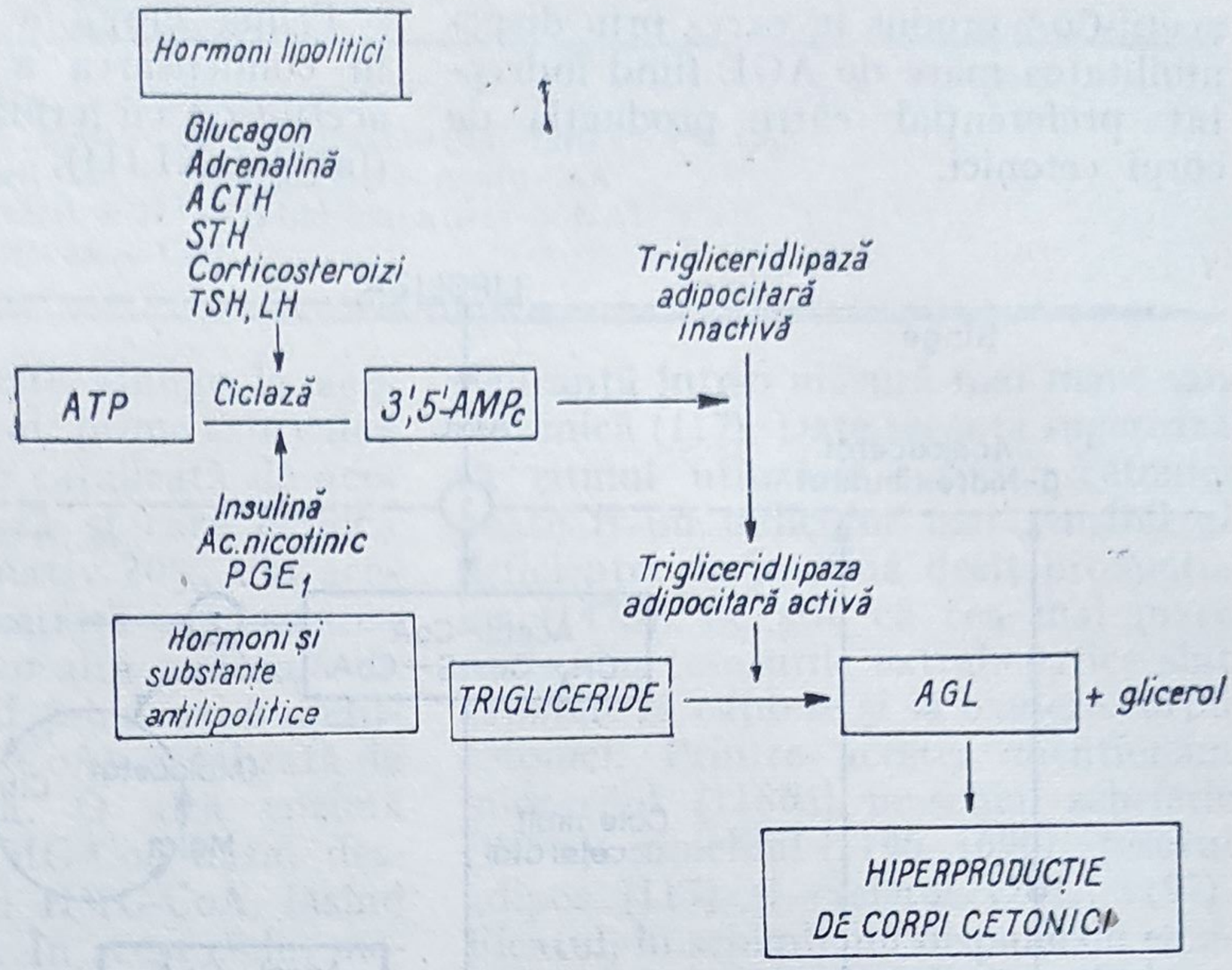


Fig. 82 — *Factorii lipolitici și antilipolitici de care depinde cetogeneza.*

mobilizați în exces din țesuturile periferice (celulele adipoase), ca urmare a absenței efectului antilipolitic exercitat de insulină și a creșterii activității hormonilor lipolitici (glucagon, STH, catecolamine) (fig. 82). Efectele antagoniste ale insulinei și glucagonului asupra lipolizei și cetogenezei, ca și asupra producției hepatice de glucoză au dus la concluzia că dirijarea metabolismului către anabolism sau către catabolism este determinată de creșterea și respectiv scăderea raportului insulină/glucagon. Am menționat deja că în cetoacidoza diabetică scăderea concentrației de insulină evoluează de obicei cu o creștere a concentrației glucagonului (24, 78, 857, 1146), iar suprimarea secreției de glucagon, prin administrare de somatostatin, diminuează producția de corpi cetonici (581).

Trebuie menționat că insuficiența insulinică influențează producția de corpi cetonici nu numai prin creșterea AGL, dar și în mod direct (190). Creșterea concentrației AGL în condiții de normoinsulinemie (de exemplu, după un prînz gras asociat cu administrare de heparină) diminuează mult cetogeneza (117).

Atît cetogeneza fiziologică, cît și cea patologică au loc practic exclusiv în ficat (117). Sediul intracelular este reprezentat de mitocondrii, singurele structuri celulare dotate cu enzimele implicate în acest proces. O etapă premergătoare cetogenezei este accesul AGL în celula hepatică, proces dependent de acil-carnitil-transferază, care favorizează indirect formarea metabolitului cheie, acetil-CoA, obținut prin β-oxidarea acizilor grași. Odată format, acetil-CoA poate fi utilizat pe una dintre cele trei căi alternative de metabolizare (fig. 83), care sînt: arderea în ciclul Krebs, sinteza de trigliceride (lipogeneza) sau formarea de corpi cetonici. S-a demonstrat că în cetogeneza intensă (atît fiziologică, cît și patologică), primele două căi prezintă o activitate scăzută, fluxul metabolic al

acetil-CoA produs în exces prin disponibilitatea mare de AGL fiind îndreptat preferențial către producția de corpi cetonici.

Prima etapă a cetogenezei constă în condensarea a două molecule de acetil-CoA cu formarea acetoacetil-CoA (tabelul XLIII).

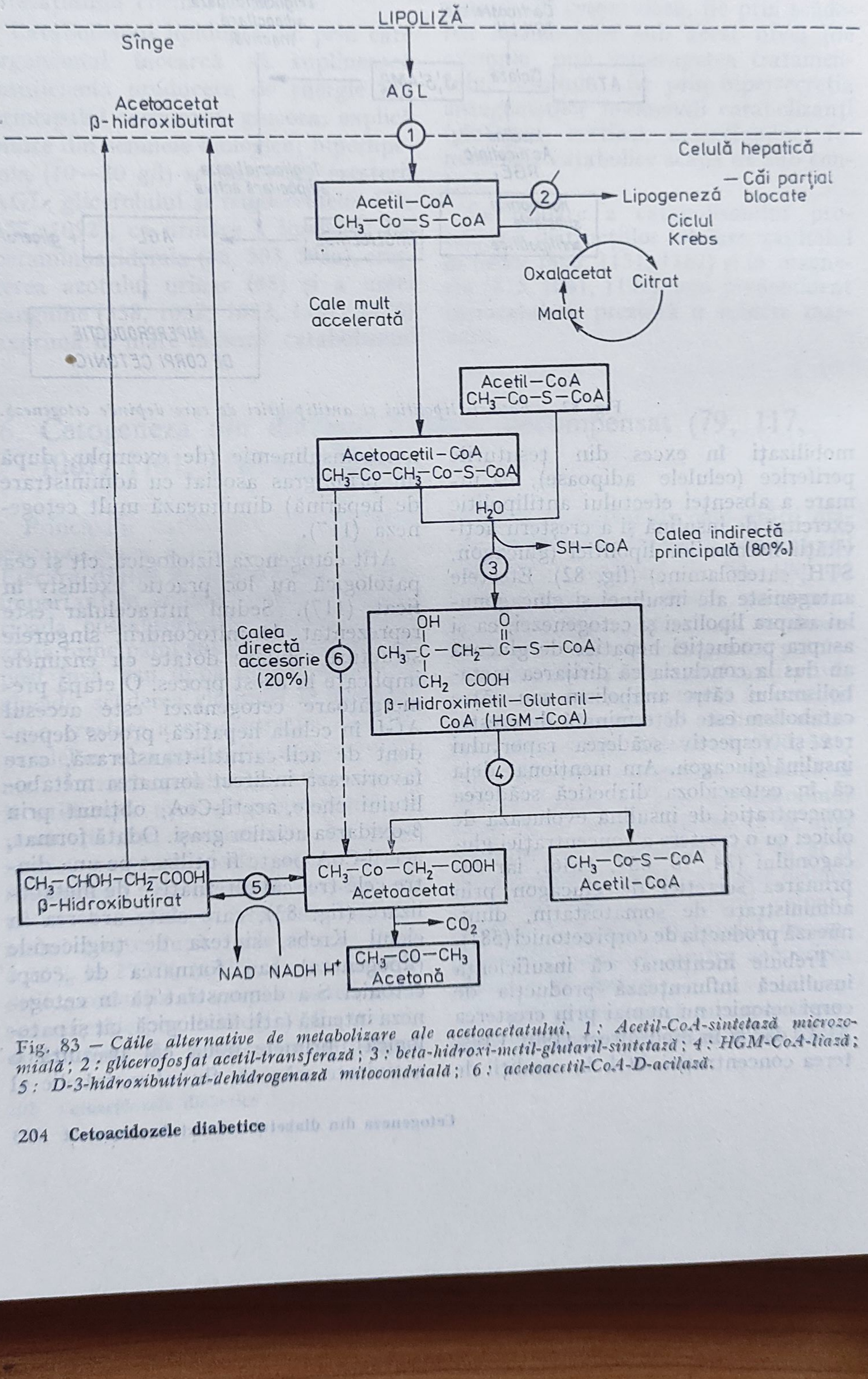


Fig. 83 — Căile alternative de metabolizare ale acetoacetatului. 1 : Acetil-CoA-sintetază microzomială ; 2 : glicerofosfat acetil-transferază ; 3 : beta-hidroxi-metil-glutaril-sintstază ; 4 : HGM-CoA-liază ; 5 : D-3-hidroxibutirat-dehidrogenază mitocondrială ; 6 : acetoacetil-CoA-D-acilază.

TABELUL XLIII

Etapele biochimice ale cetogenezei

2 Acetil-CoA → Acetcacetil-CoA + CoA
Acetoacetil-CoA + Acetil-CoA → Hidroximetilglutaril-CoA + CoA
Hidroximetilglutaril-CoA → Acetoacetat + Acetil-CoA
Acetoacetat + NADH + H^+ → β hidroxibutirat + NAD
Acetoacetat → Acetonă + CO_2

Acetoacetil-CoA poate ajunge la acetoacetat prin două căi: prima este calea directă de deacilare catalizată de acetoacetil-CoA-deacilază și care explică formarea a aproximativ 20% din acetoacetat; a doua implică condensarea acetoacetil-CoA cu o altă moleculă de acetil-CoA, formînd β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA), catalizată de HMG-CoA-sintetază. O altă enzimă mitocondrială, HMG-CoA-liaza, desface acetil-CoA din HMG-CoA, lăsînd liber acetoacetatul. În acest ciclu, molecula de acetil-CoA ce se unește cu acetoacetil-CoA este refăcută putînd fi reutilizată în sinteza altei molecule de acetoacetat. Reacția de transformare a acetoacetatului în β-hidroxibutirat este astfel echilibrată, încît concentrația plasmatică finală a celor doi componenți este în raport de 1 : 3 în favoarea β-hidroxibutiratului. Cel de al treilea corp cetonic, acetona, este un component minor, puțin utilizat în organism. Importanța lui constă în caracterul volatil, ceea ce face să fie eliminat prin expirație și să constituie un important element de orientare diagnostică.

Dacă hiperproducția de corpi cetonici joacă rolul cel mai important în acumularea lor în organism, subutilizarea în diferite țesuturi intervine cu siguranță într-o măsură mai mare sau mai mică (117). Date recente sugerează că ritmul utilizării corpilor cetonici poate fi un indicator mai sensibil al deficienței de insulină decît producția lor (1475). Se știe că cea mai mare parte din țesuturile extrahepatice sînt capabile să capteze și să oxideze corpii cetonici. Printre acestea menționăm miocardul (1186a), mușchiul scheletic (145 a), rinichiul (1196, 1690), țesutul adipos (117) și creierul (701, 1197). Ficatul, în schimb, nu dispune de enzimele necesare utilizării lor. Arderea periferică a corpilor cetonici nu depinde numai de concentrația tisulară. Postul prelungit (1198, 1329), insuficiența insulinică (în diabet) sau administrarea de insulină (111 a, 1395) pot modifica utilizarea periferică a corpilor cetonici independent de variațiile cetonemiei (117). În diabetul zaharat, ca și în post sau perfuzia de corpi cetonici, *clearance*-ul lor metabolic (care este măsura capacității de utilizare) scade pe măsură ce producția și concentrația cresc. Balasse (117) arată că o cetogeneză de 3,5 mMol/min (ritm ce pare maximal) produce la individul normal o cetonemie de 6—7 μMol/ml, în timp ce la diabetici va produce (datorită subutilizării periferice), o cetonemie în jur de 17 μMol/ml.

7. Acidoza metabolică din diabetul zaharat decompensat

Cetoacidoza diabetică este una dintre situațiile în care scăderea *p*H-ului sanguin atinge valorile cele mai mici. Dacă ne referim la cetoacidozele severe („comele diabetice"), prin definiție, valoarea *p*H-ului trebuie să fie sub 7,20.

Analiza a 410 cazuri cu cetoacidoză diabetică, internate consecutiv în Clinica de nutriție și boli metabolice, arată că cele mai numeroase cazuri se înscriu în limitele de *p*H 7,0—7,20 (65%). Totuși un procent apreciabil de cazuri prezintă valori sub 6,90 și chiar sub 6,80 (tabelul XLIV).

TABELUL XLIV

Distribuția pH-ului inițial în 410 cazuri de cetoacidoze severe

Valoarea *p*H-ului	Nr. cazuri	%
7,20—7,11	154	38
7,10—7,01	112	27
7,00—6,91	57	14
6,90—6,81	62	15
6,80—6,70	25	6

Ceilalți parametri acidobazici indică acidoza metabolică, încadrabilă în cele 4 stadii în raport cu deficitul de baze, CO_2-total și bazele tampon. În stadiul IV al cetoacidozei, acești parametri pot fi determinați în cazurile în care *p*H-ul este mai mare de 7,10. Sub această valoare (și practic totdeauna sub *p*H-ul de 7,0), acești parametri sînt nedeterminabili.

Determinanții principali ai cetoacidozei sînt corpii cetonici menționați: acidul acetilacetic și β-hidroxibutiric; acetona participă puțin în inducerea acestei acidoze (1726). Valorile normale ale cetonemiei, comparativ cu cele obținute în post sau în cetoacidoza diabetică sînt redate în tabelul XLV.

Corpii cetonici participă în inducerea acidozei metabolice atît direct, prin disocierea ionilor H^+, cît și indirect, prin pierderea renală a bazelor fixe. În adevăr, eliminarea urinară a corpilor cetonici (în special sub formă de β-hidroxibutirat) poate atinge valori de 500—800 mEq/24 h (312, 1175). Întrucît *p*K al acizilor β-hidroxibutiric este de 4,39 iar al acidului acetilacetic de 3,58, în timp ce *p*H-ul urinar rămîne totdeauna $< 4,5$, corpii cetonici sînt practic complet ionizați, necesitînd pentru eliminare legarea unui ion Na^+ sau K^+.

În cazurile de cetoacidoză gravă, în special în cele asociate cu colaps, profunzimea acidemiei poate fi în parte realizată și de creșterea, de obicei moderată, a lactatului și piruvatului sanguin. Valorile întîlnite de noi în 23 cetoacidoze severe au variat pentru lactat între 1 și 7 mMol/l (1094). Alberti și col. (18) îi atribuie o valoare prognostică, cazurile evoluînd cu hiperlactatemie prezentînd o gravitate mai mare. Din 38 acidoze lactice, Wise și col. (1752) evidențiază două situații: cele care s-au întîlnit în cadrul unei cetoacidoze și în care valorile lactatului au fost < 9 mMol/l și „acidozele lactice adevărate", fără cetoacidoză, în care valorile lactatului au depășit 9 mMol/l. În tabelul XLVI sînt redate valorile lactatului și piruvatului în diabetul zaharat decompensat, com-

TABELUL XLV

Valorile medii ale corpilor cetonici în diferite situații (mEq/l)

	Normal	Post	Cetoacidoză
Acid acetilacetic	0,02—0,04	0,8—1,1	2— 6
Acid β-hidroxibutiric	0,05—0,07	2,5—4,5	5—16
Corpi cetonici (total)	0,2—0,5	3,6—5,2	6—24

TABELUL XLVI

Parametrii biologici înainte de începerea tratamentului în cele patru stadii ale cetoacidozei

	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV
Glicemia (mg/100 ml)	381 ± 160	405 ± 147	421 ± 151	603 ± 221
Na^+ (mEq/l)	139 ± 8	140 ± 9	137 ± 11	136 ± 14
K^+ (mEq/l)	4,2 ± 0,6	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,6	4,2 ± 0,7
Lactatul (mEq/l)*	1,2 ± 0,8	1,1 ± 0,9	1,2 ± 0,8	2,2 ± 1,2
Piruvatul (mEq/l)*	0,03 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,04 ± 0,002
Acetoacetatul (mEq/l)**	1,3 ± 0,6	2,3 ± 0,8	3,7 ± 1,3	5,3 ± 1,2
pH (unități)	7,34 ± 0,03	7,32 ± 0,03	7,27 ± 0,08	7,04 ± 0,14
Număr cazuri	77	163	160	210

* Determinat în 26 de cazuri stadiul I, 34 stadiul II, 47 stadiul III, 81 stadiul IV.
** Determinat în 16 cazuri stadiul I, 26 stadiul II, 34 stadiul III, 62 stadiul IV.

parativ cu indivizii normali. Cauza hiperlactacidemiei din cetoacidozele diabetice nu se cunoaște cu precizie (781 a, 855, 1685), în unele cazuri datorîndu-se colapsului vascular și metabolismului în anaerobioză (18, 781 a).

Recent (1976), Fulop și Haberman (558) atrag atenția asupra acidozei metabolice mixte, lactice și cetozice, apărute la bolnavii tratați cu fenformin. La o valoare a lactatului de aproximativ 19 mMol/l, concentrația β-hidroxibutiratului a fost de 7 mMol/l, creștere comparabilă cu cea întîlnită în multe din cetoacidozele severe. Hipercetonemia întîlnită în aceste cazuri pare a fi dată mai ales de β-hidroxibutirat, observație susținută de datele experimentale care arată că perfuzia cu fenformin în ficatul izolat de șobolan crește în special producția de β-hidroxibutirat (656). Devierea reacției acetoacetat ⇌ β-hidroxibutirat către dreapta, în acidoza lactică, deși presupusă (1031), pare puțin probabilă (558).

8. Tabloul biologic al cetoacidozelor

Hiperglicemia este una din tulburările cele mai caracteristice ale cetoacidozei diabetice. Cele mai multe cazuri prezintă o glicemie situată între 4 și 8 g/l (383, 453, 1092). În general, cu cît cetoacidoza este mai avansată, cu atît glicemia este mai mare. Media valorilor întîlnite de noi în cetoacidoza diabetică incipientă (stadiul I) a fost de 381 mg/100 ml, în timp ce în stadiul IV (cetoacidoza severă) ea a fost de 603 mg/100 ml (779, 1101). În unele cazuri, glicemia poate depăși 10 g/l și ocazional (551), chiar 20 g/l. Mai rar, și în general la bolnavii care au primit înainte de internare insulină, glicemia inițială poate fi sub 3 g/l.

Natremia se menține de cele mai multe ori în limite normale cu tendință la valori mai mici în cetoacidozele avansate sau severe, în care acidoza este foarte marcată, iar deshidratarea importantă (tabelul XLVI). Hiponatremiile foarte mari sînt numai aparente și se datoresc fie hiperglicemiei, fie hiperlipemiei (1092). Trebuie știut că hiperglicemia scade artificial Na^+ plasmatic cu 2 mEq/l pentru fiecare

gram de glucoză crescut în spațiul e.c. (1381), datorită diluării Na^+ plasmatic prin apa atrasă extracelular, consecința osmolarității crescute în acest sector. Hiperlipemia (frecvent întîlnită în cetoacidoze) se asociază cu o natremie uneori foarte scăzută (157, 1687), întrucît hiperlipemia scade procentul apei din sînge de la 93% la 85% și chiar 75% (520). Dacă valoarea Na^+ nu se raportează la 1 l de plasmă, ci la 1 l de apă plasmatică (1687), acest factor de eroare este înlăturat.

Deși natremia se găsește de cele mai multe ori în limite normale, cantitatea totală de Na din organism este scăzută cu aproximativ 300—800 mEq (75, 78, 1092, 1176).

Cloremia este de obicei normală, deși cantitatea totală din organism este scăzută cu cantități aproximativ egale deficitului în Na^+ (75). O hipocloremie poate fi întîlnită în cazurile în care vărsăturile au fost importante.

Potasemia se află, de obicei, înainte de începerea tratamentului, către sau dincolo de limita superioară a normalului (780, 1101 c). O potasemie scăzută însă poate fi întîlnită uneori (2 a, 150, 152, 233, 772, 780, 1061, 1586), chiar în absența unui tratament cu insulină. Analiza metabolismului potasic în cetoacidoza diabetică va fi făcută în subcapitolul următor.

Celonemia și lactatemia prezintă modificările discutate în subcapitolele anterioare.

Osmolaritatea plasmatică determinată după formula $mOsm/l = (Na^+ + 10) \times 2 +$ (glicemia g/l × 5,5) prezintă modificări importante. Într-un studiu efectuat pe 610 cetoacidoze (773), hiperosmolaritatea a fost întîlnită în 52,2%, iar hipoosmolaritatea în 6,2% din cazuri. În 41,4% osmolaritatea a fost normală (tabelul XLVII). Hiperosmolaritatea este de obicei cu atît mai mare, cu cît cetoacidoza este mai severă. Creșterile sînt de regulă moderate (între 321 și 350 mOsm/l), rareori depășind 350 mOsm/l și excepțional 375 mOsm/l (781 c).

În interpretarea osmolarității plasmatice trebuie avut în vedere faptul că în cele mai multe cazuri în care valoarea acesteia este normală, există o *disosmolaritate* produsă de creșterea glicemiei și scăderea natremiei. Într-adevăr, analiza structurii osmolarității în cetoacidoze arată că de cele mai multe ori ea este *predominent hiperglicemică* (Na^+ normal, glicemie cres-

TABELUL XLVII

Distribuția valorilor osmolarității plasmatice în 610 cetoacidoze diabetice înainte și după 24 ore de tratament.

Cetoacidoză	Nr. de cazuri	Înainte de tratament			După 24 h de tratament		
		< 300 mOsm/l	300 – 320 mOsm/l	> 320 mOsm/l	< 300 mOsm/l	300 – 320 mOsm/l	> 320 mOsm/l
Incipientă	17	3(3,8%)	39(50,6%)	35(45,4%)	2(2,6%)	63(81,8%)	12(15,5%)
Moderată	163	10(6,1%)	78(47,8%)	75(46,0%)	7(4,5%)	132(80,9%)	24(14,7%)
Avansată	160	7(4,3%)	72(45,0%)	81(50,6%)	5(3,3%)	121(71,6%)	34(21,2%)
Severă	210	18(8,5%)	64(30,4%)	128(60,9%)	6(2,8%)	165(78,8%)	39(18,5%)
TOTAL:	610	38(6,2%)	253(41,4%)	319(52,2%)	20(3,2%)	481(78,8%)	109(17,8%)

cută) sau *exclusiv hiperglicemică* (Na^+ scăzut, glicemie foarte mult crescută), mult mai rar *predominent hipernatremică* (Na^+ crescut, glicemie moderat crescută). Procentele acestor trei eventualități întîlnite în 610 cetoacidoze sînt redate în tabelul XLVIII. Datele noastre (773, 1092) confirmă frecvența mare a hiperosmolarității și/ori disosmolarității din cetoacidozele diabetice (560, 559, 972, 1092, 1645). Fulop (559, 560) apreciază că tulburările de cunoștință (coma profundă) corelează mai bine cu hiperosmolaritatea decît cu acidemia.

Ureea sanguină crescută, întîlnită în aproximativ 70% din cetoacidozele severe (338, 1092, 1101, 1176, 1586, 1625), se datorește atît catabolismului proteic intens, cît și insuficienței renale funcționale, consecință a deshidratării și hipotensiunii (1092).

TABELUL XLVIII

Caracteristicile osmolarității în 610 cetoacidoze diabetice

Caracteristica osmclarității	Nr. cazuri	%
Hiperosmolaritate predominent hipernatremică ($Na^+ > 147$ mEq/l)	19	5,9
Hiperosmolaritate predominent hiperglicemică (Na^+ 137 – 147 mEq/l)	186	55,4
Hiperosmolaritate exclusiv hiperglicemică ($Na^+ < 137$ mEq/l)	124	38,7

9. Metabolismul potasiului în cetoacidoza diabetică

Este bine cunoscut în prezent că cetoacidoza diabetică se însoțește de tulburări marcate ale metabolismului potasic (2a, 62, 152, 170, 329, 777, 780, 1101, 1453). Deși metoda bilanțului a arătat existența unei scăderi marcate a potasiului total al organismului (tabelul XLIX) ca urmare a pierderilor realizate în timp (275, 1092), la începutul tratamentului potasemia este de obicei normală sau crescută (152, 338, 685, 772, 1092, 1101). Valori > 4.5 mEq/l au fost întîlnite de noi (773) în 33,6% din bolnavii cu cetoacidoză în stadiul I, în 39,9% în stadiul II, în 65,1% în stadiul III și în 62,4% în stadiul IV. Creșterea potasemiei este produsă de mai mulți factori (fig. 55),

TABELUL XLIX

Deficitul aproximativ de potasiu în raport cu gradul cetoacidozei.

Gradul cetoacidozei	Deficitul aproximativ de potasiu, în mEq
Cetoacidoză incipientă	100 – 150
Cetoacidoză moderată	150 – 250
Cetoacidoză avansată	250 – 400
Cetcacidoză severă	400 – 1 000

dintre care cei mai importanți sînt: catabolismul proteic endogen (152), consecință a secreției crescute a hor-

monilor catabolizanți (catecolamine, cortizol, glucagon), deshidratării intense și insuficienței renale funcționale (264) și în special scăderii pH-ului (264, 772, 773, 1101b, 1128). Se apreciază că o scădere a pH-ului cu 0,1 unitate crește potasemia cu 1—1,5 mEq/l.

Cunoașterea situației metabolismului potasic în cetoacidoza diabetică este deosebit de importantă pentru aplicarea tratamentului corect. Teama inducerii unei hiperpotasemii periculoase a făcut ca pînă nu demult ritmul administrării KCl în cetoacidoza diabetică să nu depășească capacitatea rinichiului de a elimina acest cation, apreciată la 35—40 mEq/h. Cei mai mulți autori (238, 313, 600, 917, 1725) considerau prudent un ritm de 10—25 mEq/h și o doză totală în 24 h de 100—200 mEq. Experiența însă a arătat că aceste cantități pot fi cu totul insuficiente în depleția potasică marcată (2a, 26, 152, 263, 777, 780, 1092, 1101, 1453). În aceste cazuri, pentru perioade scurte de timp și sub controlul biologic repetat, ritmul orar de administrare a potasiului poate atinge 121 mEq (9 g KCl) fără nici un pericol. Argumentele în favoarea acestui ritm forte de administrare a potasiului în cetoacidoza diabetică sînt următoarele:

— în aproximativ 10% din cetoacidozele severe, valoarea inițială a K^+ plasmatic poate fi $< 3,5$ mEq/l (2a, 152, 234, 780, 1003, 1586), chiar în absența tratamentului insulinic apropiat. Aceste cazuri trădează, de obicei, un deficit potasic marcat, întîlnit în special în cetoacidozele induse de infecții severe (1686), comele inaugurale (781b) sau în pierderile digestive (diaree) sau renale (tratament diuretic) importante (1061). În aceste cazuri administrarea de K^+ va fi începută încă din prima oră (777, 780, 1074, 1510), la un ritm de cel puțin 51 mEq/l (777);

— în cazurile în care potasemia inițială este normală sau crescută, la 1—2 h după administrarea de insulină și de soluții alcaline, se înregistrează o scădere marcată a potasemiei (fig. 59), întrucît se cunoaște că insulina accelerează trecerea K^+ în celulă (777, 780, 889, 978, 1101b), efect accentuat de creșterea pH-ului sanguin (2a, 150, 152, 780). Hipopotasemia devine și mai evidentă prin administrare de glucoză, întrucît se știe că refacerea fiecărui gram de glicogen se însoțește de depunerea a 0,36 mEq K^+;

— în cazurile în care în perioada tratamentului diureza este mare (uneori depășind 5 l/24 h) potasuria consecutivă poate fi importantă (50—75 mEq/24 h).

Trebuie menționat că majoritatea autorilor (inclusiv a celor care folosesc doze importante de potasiu) menționează un procent important de hipopotasemii apărute către sau dincolo de 24 h de tratament. Dimpotrivă, hiperpotasemia este cu totul excepțională în această perioadă. Atît hipopotasemia, cît și hiperpotasemia pot fi întîlnite atunci cînd se adoptă o schemă rigidă de tratament. Atîta vreme cît potasiul rămîne crescut (peste 5 mEq/l), administrarea de KCl va fi temporizată sau făcută la un ritm lent. Scăderea K^+ sub 3,5 mEq/l și în mod imperios sub 3,0 mEq/l impune accelerarea ritmului, păstrînd în același timp două reguli simple, dar esențiale: KCl va fi administrată totdeauna diluată în glucoză 5% sau ser fiziologic (13,5—27 mEq/250 ml); potasemia (eventual controlul ECG) va fi controlată la intervale scurte de timp (2—3 ore).

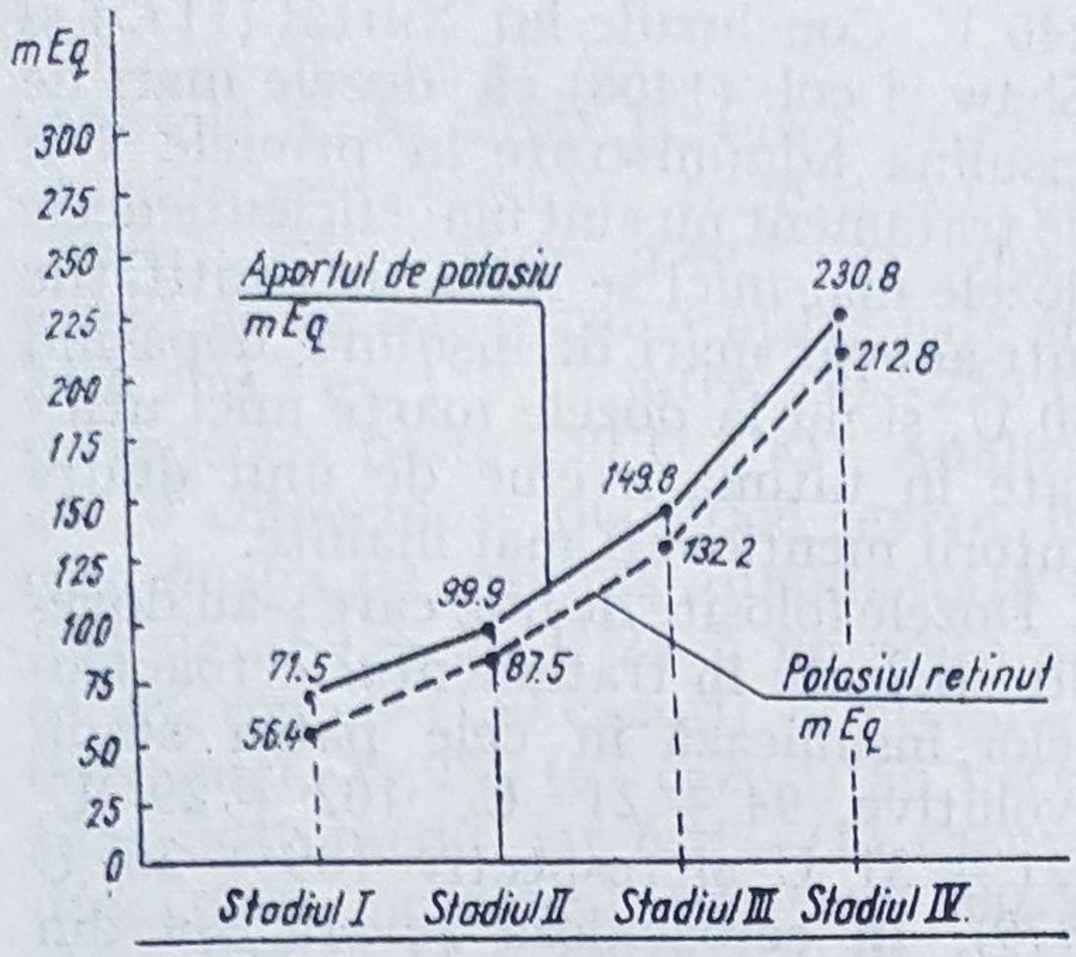


Fig. 84 — *Cantitatea de potasiu administrată și cea reținută în cele 4 stadii ale cetoacidozelor.*

Cantitatea de K^+ administrată în 24 h necesară evitării unei hipopotasemii importante este cu atît mai mare, cu cît gradul cetoacidozei este mai avansat. Media dozelor folosite de noi în 410 cetoacidoze severe a fost de 230 mEq/24 h, față de 71,5 mEq/24 h în stadiul I. După cum se observă în fig. 84, aproape întreaga cantitate de K^+ administrată este reținută în organism.

10. Tratamentul cu insulină în cetoacidozele diabetice (22, 23, 118, 735, 1049, 1092, 1101, 1101b, 1201)

După mai bine de jumătate de secol de la introducerea insulinei în tratamentul cetoacidozelor diabetice, *calea*, *ritmul* și *doza* de insulină necesară a fi administrată sînt încă subiect de discuții aprinse. Atitudinea clasică, încă întîlnită în multe centre (75, 78, 151, 238, 384, 391, 453, 871, 1049, 1061, 1075, 1117) constă în folosirea dozelor mari, pornind cu 100—200 U (jumătate i.v., jumătate s.c.), continuînd cu 50—100 U la intervale de 1, 2 ori 3 h în raport cu urmărirea clinică și biologică. Cu un astfel de regim, dozele însumate în 24 h ating 400—800 U. Mortalitatea prin comă diabetică înregistrată la bolnavii supuși unui astfel de tratament este de cca 10% (23, 78, 151, 238, 834, 1074, 1515), fără a putea afirma că aceasta se datorește exclusiv modului de administrare a insulinei. Recent, această atitudine a fost pusă în discuție, propunîndu-se înlocuirea ei cu alte scheme de tratament, ca: perfuzia i.v. continuă a unor doze mari de insulină (210, 504, 579, 834, 1076, 1243); administrarea i.m. a unor doze mici de insulină, de 5—10 U/h (21, 25, 703, 784, 857, 1138, 1469); asocierea căii s.c. și i.v. în administrarea unor doze orare mici, de 4—6 U (1117); în fine, perfuzia i.v. continuă a unor doze mici de 4—6 U (25, 419, 846, 1074, 1107, 1119, 1200, 1460, 1517) sau exagerat de mici (0,5—1 U/h) de insulină (1257). La ritmurile folosite de cei mai mulți autori, perfuzia i.v. de insulină însumează în 24 h 100—200 U, cantitate pe care noi o folosim în tratamentul cetoacidozelor de mai bine de 10 ani cu rezultate bune (1101, 1101b).

Cantitatea mare de insulină folosită în mod curent în multe servicii medicale, și care figurează în cele mai multe tratate clasice, a fost propusă avînd în vedere o presupusă rezistență la insulină atribuită acidozei (1671), prezenței corpilor cetonici cu efect de inhibiție asupra utilizării periferice a glucozei (1313, 1727), concentrației crescute a hormonilor de contrareglare (glucagon, cortizol, catecolamine) în plasmă (22, 153, 154, 1371) sau a anticorpilor antiinsulină (745, 1479, 1763a)

ori a altor antagoniști hormonali nedeterminați. În prezent se consideră că o rezistență la insulină în cetoacidoza diabetică este rară (25, 76, 118, 333, 504, 735, 779, 781, 857, 1061, 1074, 1107, 1629), întîlnindu-se în aproximativ 10% din cazuri (76, 333, 781). Rezistența se referă la dozele, într-adevăr mici, de insulină care însumează mai puțin de 200 U/24 h. Cantitățile mai mari de insulină necesare în cetoacidozele severe nu par a ține de acidemie (25, 25a, 118, 779, 781), ci poate de deshidratarea intensă și, într-o oarecare măsură, de hipersecreția hormonilor de contrareglare (25, 153, 154, 1146, 1371), fără a putea vorbi în aceste cazuri de o adevărată rezistență la insulină. Dealtfel, încă din 1954, Smith și Martin (1513) au arătat că nu există nici o diferență între durata comei, timpul necesar scăderii glicemiei la 3 g/l, corecția acidozei și mortalitate, în cazurile în care doza inițială de insulină a fost de numai 80 U i.v. comparativ cu cele de 160 ori 240 U. Concluziile lui Nuttal (1175) și Shaw și col. (1468) că dozele mari de insulină administrate în primele 2 h de tratament nu sînt mai eficiente decît dozele mai mici se referă la cantitățile într-adevăr mari de insulină, depășind 50 U, și nu la dozele foarte mici utilizate în ultima vreme de unii dintre autorii menționați mai înainte.

Dozele folosite de noi, care s-au dovedit eficiente în tratamentul cetoacidozelor, însumează în cele patru stadii evolutive 94 ± 21 U, 102 ± 29 U, 121 ± 31 U și respectiv 189 ± 36 U (779). În cetoacidoza severă 3/4 din insulina administrată de noi a fost făcută i.v. și numai 1/4 s.c. Media orară calculată pentru cetoacidoza severă a fost de 8 U, doză pe care noi o considerăm moderată, în timp ce autorii obișnuiți cu dozele mari o consideră mică. Dacă ne referim la lucrările în care au fost comunicate rezultatele folosirii „dozelor mici" de insulină (tabelul L) se ajunge ușor la concluzia că această noțiune se aplică unor doze

TABELUL L

Doza orară de insulină propusă de diferiți autori

Autorul și anul	Calea de administrare	Doza orară (unități)
Bleicher, 1976 (210)	i.v.	100
Genuth, 1973 (579)	i.v.	50
Keller, 1975 (834)	i.v.	10–70
Pfeiffer, 1975 (1243)	i.v.	36–60
Mirouze, 1976 (1107)	i.v.	6–25
Page, 1974 (1200)	i.v.	3–24
Bauch, 1977 (139a)	i.v.	8–16
Soler, 1975 (1517)	i.v.	8
Granic, 1977 (626a)	i.v.	8
Popov, 1977 (1279a)	i.v.	6–8,9
Clumek, 1975 (333)	i.v.	5
Kidscm, 1974 (846)	i.v.	2–6
Semple, 1974 (1460)	i.v.	2–4
Pitres, 1975 (1257)	i.v.	0,5–1
Alberti, 1973 (20)	i.m.	5–10
Kitabki, 1976 (857)	i.m.	5
Moseley, 1974 (1138)	i.m.	1–5
Shaw, 1974 (1469)	i.m.	5
Menzel, 1976 (1074)	i.m. + s.c.	4–20
Mincu, 1977 (1101)	i.v. 3/4 + s.c.(1/4)	8
Icnescu-Tîrgoviște, 1976 (779)	i.v. (3/4) + s.c. (1/4)	8

variabile de la autor la autor. Recent am propus folosirea termenului de „doze mici", „doze medii" și „doze mari" de insulină, cantităților care în 24 h sînt sub 150 U, între 150—250 U și respectiv peste 250 U (781). Analiza a 210 cetoacidoze diabetice severe, în care media de insulină administrată a fost de 189 ± 36 U/24 h ne arată că 61,9% din ele (130 cazuri) au necesitat doze mici, 31,9% (67 cazuri) au necesitat doze medii, iar 6,1% (13 cazuri) doze mari, ocazional depășind 400 și chiar 800 U/24 h (781). Și alți autori (25a, 118, 334) insistă asupra existenței unui procent de aproximativ 10% din cetoacidozele severe, la care dozele mici (846, 1460) sau exagerat de mici (1257) de insulină pot fi total insuficiente. Datele noastre arată că aplicarea constantă a dozelor mici de insulină, indiferent de răspuns, poate duce la pierderea unui număr important de bolnavi. Testarea glicemiei la 2 ore de la prima administrare de insulină ni se pare foarte importantă. Un răspuns bun sau foarte bun la 20 U i.v. și 20 U s.c., ne îndreptățește repetarea aceleiași doze i.v. din 2 în 2 h pînă la obținerea unei scăderi glicemice convenabile. Un răspuns slab înregistrat la 2 ore ne obligă la creșterea dozelor, astfel încît în 24 de ore pot fi necesare 500—800 U. Controlul repetat al glicemiei (la 2—4 ore interval) și adaptarea dozei de insulină la răspunsul înregistrat constituie singura atitudine logică.

Analiza cazurilor noastre (781) ne-a demonstrat existența unei rezistențe la insulină, moderate în aproximativ 30% din cazuri și marcate în aproximativ 6% din cazuri. Această rezistență nu a putut fi atribuită acidemiei, întrucît scăderea glicemiei calculată pe unitate de insulină administrată a fost asemănătoare (în jur de 30 mg/l) la concentrații ale ionilor H^+ mergînd de la 41 la 91 nEq/l. Dimpotrivă, eficiența insulinei a fost net scăzută (pentru 1 unitate de insulină scăderea glicemiei cu 16 mg/l) la bolnavii evoluînd cu colaps vascular sau prezentînd concomitent o infecție severă.

Dozele mici sau moderate de insulină preconizate de noi în majoritatea cazurilor au avantajul evitării accidentelor grave pe care le implică administrarea dozelor mari: hipoglicemia, hipopotasemia, edemul cerebral și colapsul vascular, asupra cărora vom reveni. În schimb, dozele mici, folosite în ultima vreme, asigură o insulinemie care se înscrie între 20 și 200 μU/ml, acesta fiind nivelul optim de promovare a transportului intracelular al glucozei (321a, 1510). Datele noastre arată că o acțiune hipoglicemică se obține nu numai prin perfuzia continuă i.v. a insulinei, ci și prin administrarea intermitentă (la 2 h) a unei doze de 20—40 U, asociată cu suplimentarea unei doze inițiale s.c. mici, care totuși, în cazurile evoluînd cu colaps vascular (194), au dezavantajul unei resorbții slabe. Administrarea i.m. a insulinei (timp de înjumătățire de 1—2 h, față de 4 h pentru insulina administrată s.c.) poate fi utilă, deși noi nu o folosim. Intervalul de 2 h între două administrări de insulină este justificat de scăderea glicemiei înregistrată după introducerea i.v. a unei doze unice de insulină (fig. 85). Adepții perfuziei i.v. continue de insulină, care își justifică opțiunea pe baza timpului scurt de înjumătățire (4—5 min) al insulinei administrate i.v. (1632), trebuie să observe că efectul hipoglicemiant al insulinei continuă și după dispariția sa din circulație (118, 332, 333, 334, 699, 778, 1100a, 1101), probabil ca urmare a persistenței sale la nivelul receptorilor. Acest lucru este deosebit de important, întrucît administrarea i.v. intermitentă este foarte ușoară, putînd fi efectuată în orice serviciu medical. Dimpotrivă, perfuzia i.v. continuă prezintă cîteva dezavantaje teh-

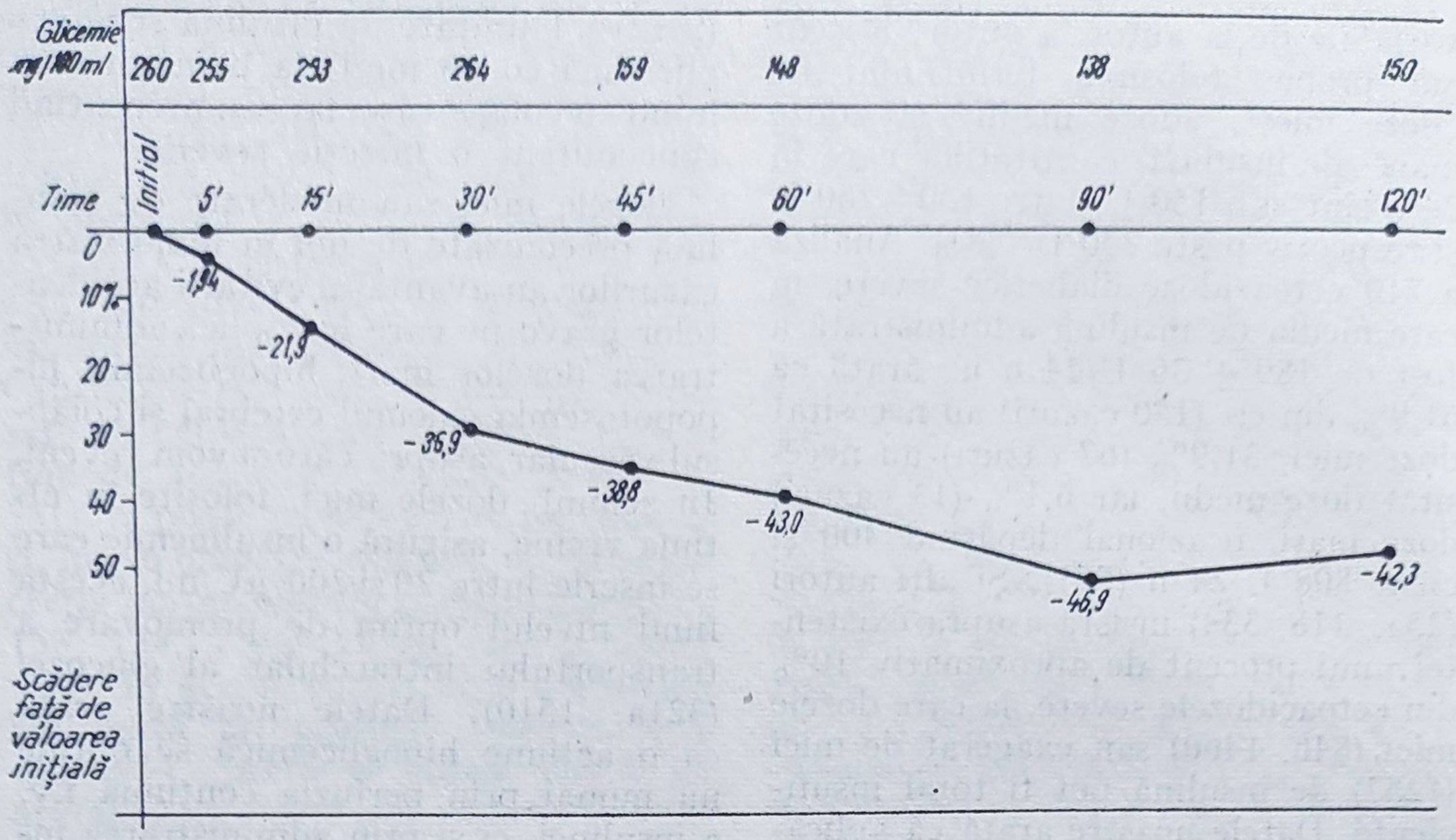


Fig. 85 — *Efectul hipoglicemiant al unei doze unice de 20 U insulină administrată i.v. la 13 diabetici cu și fără cetoacidoză, după Mincu 1977 (1100a).*

nice: necesită o pompă cu debit ajustabil, întrucît administrarea picătură cu picătură are un debit variabil; întreruperea imprevizibilă a perfuziei cu insulină privează organismul de principalul element terapeutic al cetoacidozei; absorbția insulinei pe sticlă sau tuburile polietilenice sau de cauciuc (negată de unii autori) necesită adăugarea de albumină umană sau alte macromolecule (118, 194, 1240).

În concluzie, administrarea celor aproximativ 200 U insulină necesare echilibrării unei cetoacidoze diabetice severe va fi făcută i.v., cîte 20—40 U la intervale de 2 h în primele 12 h (pînă la dispariția corpilor cetonici) asociate sau nu cu o doză inițială s.c. de 20 U. În a doua parte a tratamentului, alături de administrarea i.v. (al cărei interval va crește la 4—6 h) a unor doze de 20 U, se va asocia și calea s.c., care după 24 h rămîne singura modalitate de administrare. În total, din cantitatea de insulină dată în 24 h, 3/4 vor fi administrate i.v. și 1/4 s.c. (779, 1100a, 1101b).

Trebuie avut în vedere faptul că pe lîngă efectul său hipoglicemiant, insulina acționează asupra cordului (1202) accelerînd ritmul cardiac și accentuînd hipotensiunea posturală (efecte independente de scăderea glicemiei), precum și asupra echilibrului electrolitic al organismului, în special K^+ și Na^+. Retenția de Na^+ în cursul administrării de insulină (1409) este bine cunoscută și poate explica „edemul insulinic" (depășirea necesarului imediat de sodiu). Se pare că retenția de Na^+ este în legătură cu înlăturarea efectului natriuretic al glucagonului, a cărui concentrație este crescută inițial în cetoacidoze (77, 1146). Efectul cunoscut anticetogenetic al insulinei se datorește stimulării utilizării β-hidroxibutiratului (1475).

11. Acoperirea deficitului hidroelectrolitic și de baze tampon

După cum se observă în tabelul LI, deficitele medii de apă și electroliți (îndeosebi de Na^+, Cl^- și K^+) din cetoacidozele severe sînt importante. Acoperirea lor trebuie făcută cît mai grabnic, folosind aproape exclusiv calea i.v. Deficitul hidric și cel al electroliților, predominanți e.c. (Na^+, Cl^-), va fi completat în primele 24 h. Deficitul anionilor i.c. (Mg^{++}, și în special K^+) va fi acoperit în primele 24 h, în proporție de aproximativ 2/3. Ultima treime a deficitului de K^+ nu poate fi completată decît în zilele ce urmează, paralel cu refacerea structurilor celulare distruse și a rezervelor glicogenice din organism.

TABELUL LI

Media pierderilor de apă și electroliți apreciate cu aproximație în 410 cetoacidoze severe

	Pierderi/kg corp	Pierderi totale
Apă (ml)	72 ml	5040 ± 2200ml
Na^+ (mEq)	11	770 ± 326
Cl^- (mEq)	8,7	609 ± 254
K^+ (mEq)	7,2	504 ± 321

Soluțiile folosite pentru rehidratare vor fi astfel alese încît, paralel cu corectarea deficitului hidric, să poată fi completate și pierderile de Na^+, Cl^- și HCO_3^- (principalul tampon al organismului). În Clinica de nutriție și boli metabolice se utilizează în acest scop soluțiile electrolitice înscrise în tabelul LII. În cazurile cu hiperosmolaritate hipernatremică mai folosim uneori soluția THAM sau serul fiziologic diluat în raport de 2:1 cu apă distilată. Administrarea soluțiilor glucozate (5%, sau 20%) reprezintă un element important al tratamentului a cărui justificare teoretică va fi făcută ulterior. Vom nota aici că prin metabolizarea glucozei aceste soluții aduc în organism o cantitate echivalentă de apă lipsită de electroliți.

Întrucît soluțiile folosite în tratamentul cetoacidozei au o osmolaritate diferită, variind între 222 și 395 mOsm/l, alegerea lor va fi dictată de valoarea osmolarității plasmatice. Frecvența mai mare a hiperosmolarității întîlnite în cetoacidoza severă a făcut pe unii autori (260, 261, 548, 1049, 1074, 1427) să prefere soluțiile hipotone, iar pe alții (21, 23, 24, 25, 118, 381, 383, 931, 972, 1061) soluțiile electrolitice exclusiv izotone, deși o atitudine nediferențiată poate duce la complicațiile grave ale scăderii osmolarității plasmatice: colapsul vascular (972, 1074) și edemul cerebral (69,524, 697, 773, 781c, 997, 1061, 1092, 1101, 1681, 1769). Noi credem că acestea pot fi evitate dacă soluțiile hipotone (și în unele cazuri chiar cele izotone)

TABELUL LII

Soluțiile electrolitice folosite în tratamentul cetoacidozelor diabetice

Soluția folosită (formula)	Conținutul în Na^+	Conținutul în Cl^-	Conținutul în CO_s	Total mEq/l
Serul fiziclogic (NaCl 19 g/l)	150	150	—	300
Soluția alcalină:				
— hipertonă (NaCl 10 g, $CO_3Na_2 \cdot 10\ H_2O$ 5g/l	206	171	17,4	395
— izctonă (NaCl 7,5 g, $CO_3Na_2 \cdot 10\ H_2O$ 5 g/l)	163,2	128,3	17,4	309
— hipotonă (NaCl 5 g, $CO_3Na_2 \cdot 10\ H_2O$ 5 g/l)	1 19	85	17,4	222
Soluția de bicarbonat de Na 14 g/l	166,6	—	166,6	333

sînt rezervate cazurilor în care hiperosmolaritatea este de natură hipernatremică. După cum am văzut, această eventualitate a fost întîlnită de noi în 5,9% din 319 cetoacidoze evoluînd cu hiperosmolaritate (773, 781c). Dimpotrivă, în cazurile în care hiperosmolaritatea este predominant hiperglicemică (55,4% din cazurile noastre) și în mod imperios în cazurile în care hiperosmolaritatea este exclusiv hiperglicemică (38,7% din cazurile noastre), folosirea soluțiilor electrolitice hipertone ni se pare atitudinea cea mai logică. Aceste soluții electrolitice hipertone au următoarele avantaje: evită scăderea bruscă a osmolarității atunci cînd răspunsul la insulina administrată este bun, iar glicemia scade; menține volumul circulator (evitînd instalarea colapsului) ca și volumul e.c. în general (evită edemul cerebral); corectează hiponatremia existentă; corectează acidoza metabolică al cărei efect nefavorabil asupra miocardului (inotropism negativ) ori asupra circulației periferice (vasodilatație) sînt bine cunoscute în prezent (25, 977, 1101, 1101b, 1168, 1679, 1729).

O problemă mult dezbătută în ultima vreme este aceea a oportunității folosirii *soluțiilor alcaline*. Întrucît înlăturarea corpilor cetonici din circulație necesită o perioadă de timp care depășește în mod obișnuit 10 h, iar în cazul acidemiei importante ($pH < 7,20$) o mare parte din bazele tampon ale organismului au fost deja epuizate, combaterea acidozei constituie un obiectiv terapeutic important (10, 25, 76, 118, 167, 285, 505, 780, 781c, 1101b, 1092, 1097, 1138, 1200, 1460). Trebuie menționat că negarea utilității tratamentului cu alcaline de către unii autori (846, 855, 1049, 1050, 1052) se datorește faptului că majoritatea cazurilor la care se referă nu sînt cetoacidoze severe, ci mai curînd cetoacidoze incipiente sau moderate, iar mortalitatea comunicată de ei (846, 855) este în jur de 20%.

Prudența folosirii soluțiilor alcaline în cetoacidozele severe, recomandată de aproape toți autorii, se referă la soluțiile de bicarbonat de sodiu, care, într-adevăr, prezintă o serie de dezavantaje care ne-au dus la abandonarea lor în favoarea soluțiilor alcaline propuse de noi, avînd la bază carbonatul de sodiu hidratat cu 10 molecule de apă (tabelul LII). Dacă se compară soluțiile alcaline conținînd 5 g $CO_3Na_2 \cdot 10\ H_2O$ cu soluțiile de bicarbonat 1,4% (cel mai des folosită), se poate observa că în aceasta din urmă concentrația în baze tampon (HCO_3^-) este de aproximativ 6 ori mai mare. În această situație, administrarea soluției de bicarbonat va avea ca efect o alcalinizare e.c. rapidă cu următoarele consecințe:

— scăderea pH-ului LCR (1180, 1281) datorită creșterii pCO_2 care difuzează mai rapid prin bariera hematoencefalică decît HCO_3^- (1111, 1522), a cărui creștere în LCR se face cu o latență de cîteva ore față de lichidul e.c. (76). Întrucît HCO_3^- este tamponul major al LCR, o creștere a acidului carbonic fără o creștere paralelă a HCO_3^- va accentua acidoza LCR. Accentuarea discretă a acidemiei LCR însă nu alterează starea de cunoștință (76), așa cum a sugerat Posner (1281), cu condiția ca modificările acidobazice să nu fie brutale. Scăderea pH-ului LCR poate să explice tulburările respiratorii ce apar uneori în primele ore de tratament ale cetoacidozelor grave;

— corectarea rapidă a acidemiei e.c. poate devia la stînga curba de disociere a oxihemoglobinei accentuînd hipoxia tisulară. Se știe că (158,159) în cetoacidoza diabetică 2,3-DPG este scăzut (642). Acest intermediar al căii glicolitice are capacitatea de a modifica afinitatea Hb pentru O_2 (160, 162). La concentrații mari, eliberarea

O_2 în țesuturi este facilitată. Scăderea concentrației 2,3-DPG duce la devierea către stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, crescînd afinitatea O_2 pentru Hb și îngreuind eliberarea lui în țesuturi (160, 162, 1061). În cetoacidoza diabetică curba de disociere a oxihemoglobinei tinde să fie normală datorită efectului concomitent al acidemiei (care prin fenomenul Bohr deplasează curba la dreapta) și al scăderilor 2,3-DPG (deplasează curba la stînga). Administrarea alcalinelor în cantitate mare și suficient de rapid pentru a crește *p*H-ul înlătură efectul protector al acidemiei crescînd afinitatea Hb pentru O_2 și mărind hipoxia tisulară (150, 151). Aceasta poate avea două consecințe: inducerea unei acidoze lactice (130, 781 a, 1684, 1685) și accentuarea fluxului sanguin cerebral, cu creșterea presiunii interstițiale și pericolul edemului cerebral (911);

— în hipopotasemia inițială creșterea *p*H-ului va produce o scădere suplimentară a K^+ (264) precipitînd instalarea unor tulburări de ritm grave (1061);

— în fine, folosirea unor cantități mari de bicarbonat de Na^+ poate induce o hipernatremie (1092) sau o alcaloză metabolică hipocloremică postterapeutică (1101).

Soluțiile alcaline folosite de noi înlătură complet toate dezavantajele amintite ale bicarbonatului de sodiu, în primul rînd datorită conținutului mult mai mic de bază tampon (Na_2CO_3, transformabil în HCO_3^-). În timp ce 1 l soluție izotonă de bicarbonat (14 g/l) conține 166 mEq HCO_3^-, 1 l soluție alcalină — indiferent de varianta sa (hipertonă, izotonă sau hipotonă) — conține numai 17 mEq $CO_3^=$. Aceasta va permite o creștere lentă a *p*H-ului produsă nu atît de aportul exogen de baze tampon, cît mai ales de producția renală de HCO_3^-, în condițiile blocării cetogenezei (scăderea efortului celulei tubulare de a elimina ioni H^+) și a acoperirii deficitelor electrolitice existente. În aceste condiții, evident, scăderea *p*H-ului LCR, accentuarea hipoxiei tisulare și agravarea hipopotasemiei sînt evitate, iar alcaloza metabolică postterapeutică, practic inexistentă.

În cazurile evoluînd cu hipernatremie importantă, poate fi utilizată soluția THAM (Tris-hidroximetil-aminometan) în doză de 0,5—1,0 mMol/kg corp/h, însumînd în 12 h 3,8—8,9 mMol/kg corp (1320). Puterea alcalinizantă mai slabă decît a bicarbonatului sau lactatului de Na (786, 1155, 1101) reprezintă un avantaj. Întrucît disociază mai bine i.c. decît e.c., poate crea o hiperosmolaritate i.c. (1155).

În concluzie, conduita adoptată de noi în corectarea concomitentă a deficitului electrolitic și a acidozei metabolice se bazează pe urmărirea continuă a dinamicii osmolarității plasmatice (ca valoare absolută) și a structurii osmolare (concentrația Na^+, Cl^-, K^+, glucoză sanguină). În raport cu situația existentă, atitudinea noastră este următoarea: în *hiperosmolaritatea hipernatremică* (singura hiperosmolaritate electrolitică), alături de administrarea unor cantități relativ mici de insulină (de regulă, glicemia este moderat crescută), preferăm corectarea acidemiei prin soluțiile alcaline izotone (222 mOsm/l) și diluarea Na^+ plasmatic crescut prin soluția de glucoză 5% normocorectată cu insulină (1 U/2 g glucoză). Deși serul fiziologic (vehiculul obișnuit al potasiului) este izotonic cu plasma, el va fi administrat, întrucît osmolaritatea sa este mai mică decît cea existentă în plasmă; în *hiperosmolaritatea predominant hiperglicemică*, cantitatea de insulină ce trebuie administrată este mai mare, în raport cu valoarea glicemiei. Acidemia va fi corectată prin soluțiile alcaline izotone (309 mOsm/l). Serul

fiziologic va fi principala soluție de rehidratare și vehiculul KCl. Glucoza va fi introdusă în momentul în care glicemia scade sub 300—400 mg/100 ml; în *hiperosmolaritatea exclusiv hiperglicemică*, prima măsură terapeutică constă în administrarea unor doze mari de insulină, în vederea scăderii progresive a glicemiei. Întrucît în aceste cazuri Na^+ plasmatic este scăzut, evitarea diminuării bruște a osmolarității plasmatice nu poate fi făcută decît prin folosirea soluțiilor alcaline hipertone (395 mOsm/l) prin care se combate și acidemia, serul fiziologic și — din momentul în care glicemia a scăzut sub 300 mg/100 ml — soluțiile glucozate hipertone.

Cantitățile medii de lichide administrate în cele patru stadii ale cetoacidozei și aportul electrolitic din soluțiile respective (în care este inclusă, de asemenea, KCl) sînt indicate în tabelul LIII. Se poate observa că osmolaritatea electrolitică a soluțiilor de rehidratare este apropiată de osmolaritatea normală a plasmei, deși în timpul tratamentului au fost folosite mai mult soluțiile hipertone decît cele hipotone. Acest lucru se datorește cantității mari de soluții glucozate administrate, astfel încît metabolizarea în organism a glucozei va lăsa un volum echivalent de apă prin care vom dilua excesul electrolitic adus cu soluțiile alcaline hipertone. Așa se explică de ce complicațiile scăderii bruște a osmolarității plasmatice (colapsul vascular, edemul cerebral) nu au fost întîlnite practic niciodată în cele 610 cetoacidoze diabetice la care ne referim (780).

TABELUL LIII

Aportul de lichide și electroliți (Na^+, K^+, Cl^+, $CO_3^=$) în cele patru stadii ale cetoacidozei

	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV
Ser fiziologic (ml)	1030 ± 510	1230 ± 630	3405 ± 926	4320 ± 1230
Soluție alcalină hipertonă (ml)*	350 ± 78	502 ± 116	1010 ± 420	1507 ± 572
Soluție alcalină izotonă (ml)**	236 ± 70	315 ± 81	302 ± 151	479 ± 172
Soluție alcalină hipotonă ml***	—	—	116 ± 86	210 ± 96
Aport de KCl (mEq)****	73 ± 20	96 ± 26	141 ± 36	237 ± 72
Ser glucozat (ml)	834 ± 270	959 ± 315	1464 ± 720	2712 ± 936
Glucoză (g)	117	140	228	405
Lichide totale	2450 ± 628	3106 ± 1050	6342 ± 1620	9228 ± 2150
Aport electrolitic total (mEq)	674	864	1849	2597
Osmolaritatea lichidelor administrate (mOsm/l)	275	278	293	281
$CO_3^=$ (mEq)	10,1	14,2	24,8	38,2
Nr. de cazuri	77	163	160	210

* 395 mOsm/l; ** 309 mOsm/l; *** 222 mOsm/l; **** se adaugă o cantitate echivalentă de Cl^-

12. Rolul soluțiilor glucozate în tratamentul cetoacidozelor

Administrarea de glucoză în cursul cetoacidozei diabetice vizează patru obiective: evitarea hipoglicemiei, blocarea cetogenezei, prevenirea scăderii bruște a osmolarității extracelulare și a complicațiilor sale, edemul cerebral și colapsul vascular.

În condițiile unei rehidratări corecte, eficiența insulinei este evidentă în aproape toate cazurile. Trebuie totuși

menționat că pornind de la aceeași valoare a glicemiei și utilizînd aceeași doză și aceeași cale de administrare a insulinei, concentrația plasmatică a glucozei prezintă o scădere variabilă. În cazurile cu răspuns bun, apariția unei *hipoglicemii* poate ridica probleme dificile bolnavilor coronarieni sau vîrstnici (21, 25, 780, 846, 1092, 1200). Pentru acest motiv, introducerea glucozei trebuie să fie obligatorie ori de cîte ori în primele 10—12 ore cînd cetonemia persistă, glicemia scade sub 300 mg/100 ml. În cazul în care glicemia a scăzut deja sub 200 mg/100 ml, soluția glucozată va trebui să fie subcorectată cu insulină (1 U la 2,5—3 g glucoză).

Efectul anticetogenetic al glucozei este cunoscut de multă vreme (290, 876, 1109). Disponibilitatea intracelulară de glucoză (asigurată de perfuziile glucozate corectate cu insulină) are nu numai un efect de blocare a cetogenezei, ci și de accelerare a arderilor corpilor cetonici (70, 1092). Mirouze și col. (1106) au putut constata o relație semnificativă între debitul orar de glucoză administrată și durata cetozei. La un debit de 9,5 g glucoză/h, cetonemia a persistat 11,7 h față de numai 7 h în cazurile în care debitul orar de glucoză a fost de 25,6 g. Scăderea glicemiei cu persistența acidemiei și cetonemiei reclamă în mod imperios introducerea unor cantități importante de glucoză, care în experiența noastră trebuie să depășească 300 g în 24 h, cu atît mai mult cu cît acesta este singurul aport energetic asigurat bolnavului cu cetoacidoză severă, incapabil a se alimenta (1101b).

Scăderea bruscă a osmolarității plasmatice reprezintă una din tulburările cele mai grave care apare în cursul tratamentului cetoacidozei diabetice. Ea se datorește scăderii glicemiei în special la bolnavii prezentînd hiponatremie și la care rehidratarea s-a făcut cu soluții electrolitice hipotone. Scăderea volumului e.c. și implicit a celui plasmatic poate precipita, în aceste situații, instalarea unui *colaps vascular*, complicație gravă asupra cărora insistă numeroși autori (24, 25, 191, 383, 779, 780, 1049, 1061, 1092, 1101, 1117) și considerată de multe ori ca „inexplicabilă".

O a doua complicație a scăderii bruște a osmolarității plasmatice este *edemul cerebral* (69, 327, 429, 430, 448, 524, 779, 780, 781, a, 1101. 1061, 1072, 1081, 1092, 1101 a, 1530, 1681, 1769). Patogenia sa nu este pe deplin cunoscută. Se consideră că se datorește dezechilibrului osmolar i.c./e.c. produs prin scăderea mai rapidă a osmolarității e.c. față de cea i.c. Gradientul osmolar creat deplasează apa din spațiul e.c. către spațiul i.c. În creier, organ aflat într-o cavitate inextensibilă, aceasta va duce la creșterea presiunii lichidului interstițial (și a LCR) cu efect negativ asupra funcțiilor cerebrale (328). Evident, prevenirea scăderii bruște a osmolarității plasmatice prin folosirea soluțiilor electrolitice hipertone și introducerea glucozei în momentul scăderii glicemiei sub 300 mg/100 ml este esențială. Într-adevăr, experiențe pe animale (327, 1291) au arătat că scăderea glicemiei după întreruperea unei perfuzii cu glucoză crește presiunea intracraniană. La om, în timpul tratamentului cetoacidozei, paralel cu scăderea glicemiei și a osmolarității e.c., presiunea LCR crește (328). Se presupune că glucoza, precum și compuși ai căii poliol (sorbitol, fructoză) persistă în celulele cerebrale o perioadă de timp mai lungă, creînd un gradient de osmolaritate care deplasează apa către sectorul celulelor cerebrale, crescînd presiunea intracraniană (328, 579). În plus, hipoxia tisulară cu scăderea metabolismului aerob permite acumularea i.c. a unor ioni ca Na^+, K^+, Cl^- sau a unor „osmoli

idiogeni" de natură nedeterminată (69, 118). Se pare că acumularea intracerebrală a produşilor osmotic activi este dependentă de administrarea de insulină, întrucît edemul cerebral nu apare atunci cînd scăderea glicemiei este obţinută prin dializă peritoneală (118). Rolul alcalinizării prea rapide cu accentuarea hipoxiei tisulare şi creşterea fluxului sanguin cerebral (911) şi a presiunii LCR a fost deja menţionat mai înainte. În fine, hiponatremia pare a juca un rol important în inducerea edemului cerebral (448, 773, 1072). Duck şi col. (448) arată (pe baza datelor din literatură şi a patru cazuri personale) că o caracteristică a bolnavilor cu edem cerebral este hiponatremia, deosebit de evidentă în momentul instalării accidentului. După cum am arătat, aceasta se datoreşte folosirii de către unii autori a soluţiilor electrolitice hipotone, indiferent de valoarea sodiului plasmatic.

Deşi edemul cerebral poate fi reversibil (448, 1081), el rămîne o complicaţie extrem de gravă, explicînd multe din „morţile inexplicabile" apărute în cursul tratamentului cetoacidozei, în special în primele 12 ore. Din punct de vedere clinic, se traduce prin alterarea stării de cunoştinţă, însoţită uneori de semne de hipertensiune intracraniană, ca hipertermie, edem papilar, dilataţie pupilară etc. (117). În această situaţie, cîteva măsuri terapeutice pot fi utile: perfuziile cu soluţii hipertone de manitol (20%), în cantitate de 1,5—2,0 mg/kg corp (1111); administrarea de oxigen, pentru a corecta scăderea concentraţiei de 2,3-DPG şi dificultatea eliberării O_2 în ţesuturi; scăderea pCO_2 (eventual, inducerea mecanică a hiperventilaţiei) va ameliora acidemia LCR (1180, 1281) reducînd fluxul sanguin cerebral (696), un factor important în scăderea presiunii intracraniene (696, 911, 1044 a); administrarea i.v. a cîte 4 mg de dexametazon la fiecare 6 h poate fi utilă (544, 1044 a, 1751).

Întrucît rezultatele tratamentului edemului cerebral sînt incerte, o atenţie deosebită trebuie acordată prevenirii sale care poate fi făcută respectînd următoarele principii: evitarea scăderii rapide a glicemiei; introducerea glucozei ori de cîte ori glicemia a scăzut sub 300 mg/100 ml; renunţarea la soluţiile hipotone; administrarea în cazurile evoluînd cu hiponatremie a soluţiilor electrolitice hipertone; evitarea alcalinizării prea brutale prin folosirea bicarbonatului de sodiu.

Pentru a ilustra valoarea aportului de glucoză în tratamentul cetoacidozelor severe redăm concluziile ce rezultă din analiza a 276 cazuri (1101 a) în care aportul de glucoză a fost mare (lotul *a*: 378 $\pm$ 37 g/24 h) faţă de 61 cetoacidoze de severitate comparabilă, în care aportul le glucoză a fost mic (lotul *b*: 128 $\pm$ 32 g/24 h). Timpul de dispariţie a cetozei a fost de 12 $\pm$ 4 h în primul lot faţă de 20 $\pm$ 6 h în lotul al doilea; hipoglicemiile (glucoza sanguină sub 60 mg/100 ml) apărute în primele 24 h de tratament, au fost întîlnite mai frecvent (18 din 61 cazuri) în lotul *b* decît în lotul *a* (3 din 276 cazuri); fenomenele de edem cerebral, absente în lotul *a*, au fost întîlnite în două din cazurile lotului *b*; colapsul vascular a fost întîlnit numai în 12 din 276 cazuri ale lotului *a* şi în 16 din cele 61 cazuri ale lotului *b*; în fine, lactatul plasmatic dozat după 24 ore de tratament a fost mai mare în lotul *b* (2171 $\pm$ 620 μEq/l) decît în lotul *a* (1452 $\pm$ 523 μEq/l).

13. Conduita practică în cetoacidozele severe

Diagnosticul unei cetoacidoze severe nu întîmpină dificultăți deosebite, mai ales dacă bolnavul este cunoscut ca diabetic. Astenia marcată, semnele de deshidratare, respirația Kussmaul și mai ales mirosul de acetonă al expirului orientează diagnosticul. Efectuarea în cîteva minute a glicozuriei și cetonuriei permite afirmarea lui. În fine, investigațiile de urgență (glicemie, Na^+, K^+, Cl^-, cetonemie, lactat, piruvat, uree și în special investigarea echilibrului acidobazic, cel mai complet prin micrometoda ASTRUP) permit încadrarea bolnavului în unul din cele patru stadii ale cetoacidozei, anticipînd amploarea măsurilor terapeutice care trebuie luate. Pînă la sosirea primelor rezultate (aproximativ 30 min), pe acul pe care s-a recoltat sîngele pentru investigații, se introduc 20 U insulină cristalină și se montează o perfuzie cu ser fiziologic 250 ml, urmată de 250 ml ser alcalin hiperton sau izoton (la un ritm mai lent) și continuată cu 500 ml ser fiziologic. Sosirea rezultatelor permite ajustarea tratamentului în raport cu situația biologică existentă. În cazul în care glicemia este mare (depășește 7—8 g/l), se vor mai adăuga i.v. încă 20 U insulină, doză repetată apoi din 2 în 2 h pînă la dispariția corpilor cetonici și pînă la scăderea glicemiei sub 4 g/l. Dozele ulterioare de insulină vor fi administrate i.v. la intervale de 4—6 h, fiind înlocuite treptat în ultimele 12 h prin administrarea sa s.c., cu condiția ca între timp, tulburările hemodinamice să fi fost corectate. Colapsul vascular este cauza dificultății absorbției insulinei administrate s.c. În plus, cantitățile neabsorbite în perioada hipotensiunii marcate vor acționa tardiv, în momentul în care deja glicemia a ajuns la valori acceptabile, putînd produce hipoglicemii și efectele secundare ale acesteia.

Timp de aproximativ 4 h, perioadă în care glicemia se menține la valori peste 4 g/l, soluțiile folosite vor fi serul fiziologic (500—700 ml) alternînd cu 250 ml de soluție alcalină, hipertonă (cînd Na^+ plasmatic este < 137 mEq/l), izotonă (cînd Na^+ plasmatic este între 137 și 147 mEq/l) sau hipotonă (cînd Na^+ plasmatic este > 147 mEq/l). După aproximativ 4 h (mai devreme dacă inițial glicemia a fost sub 4 g/l și între timp a scăzut sub 3 g/l, mai tîrziu dacă glicemia este peste 4 g/l), se va introduce printre soluțiile de rehidratare serul glucozat 5% (la glicemii între 3—4 g/l) sau 20% (cînd glicemia a scăzut sub 3 g/l). Începînd din a 2-a—4-a oră de tratament (mai devreme dacă K^+ inițial a fost $< 3{,}5$ mEq/l, mai tîrziu dacă K^+ plasmatic nu a scăzut sub 4 mEq/l) se introduce în serul fiziologic sau în soluția glucozată 5%, 1—3 g KCl, după tehnica menționată. Ritmul perfuziilor, rapid (1—1,5 l/h) în primele 2 ore (cu excepția vîrstnicilor, cardiacilor sau hipertensivilor), va fi încetinit ulterior continuîndu-se de obicei 12—16 ore. În această perioadă, semnele de deshidratare deja au dispărut, presiunea arterială s-a normalizat. Creșterea diurezei peste valorile normale indică încetarea perfuziilor (308). După cum se observă în tabelul LIV, în care sînt înscrise cantitățile medii de lichide, de K^+ și insulină utilizate în tratamentul cetoacidozelor severe, din soluțiile folosite (aproximativ 10 l în 24 h), 1/2 va fi ser fiziologic, 1/4 soluție electrolitică alcalină și 1/4 soluții glucozate.

În unele cazuri (de la început sau pe parcursul tratamentului) pot fi necesare: administrarea de hemisucci-

TABELUL LIV

Cantitățile medii de lichide, KCl și insulină necesare tratamentului unei cetoacidoze diabetice severe

Insulină	190 U
Potasiu	230 mEq
Ser fiziologic	5000 ml
Soluție alcalină	2500 ml
Scluții glucozate	2500 ml

nat de hidrocortizon (10—20 fiole/24 h) în caz de colaps vascular (aminele presoare sau derivații lor sînt contraindicate); soluția THAM (în caz de hipernatremie importantă); tonicardiac (Lanatozid C i.v., 1 fiolă la 8 ore) în caz de insuficiență cardiacă; antibiotic (în cazurile în care decompensarea a fost ocazionată de o infecție, chiar dacă bolnavul nu este febril; la vîrstnici este bine ca antibioticul să fie dat de regulă).

14. Complicațiile și prognosticul cetoacidozelor diabetice

În afara complicațiilor menționate anterior (colapsul vascular, hipoglicemia, edemul cerebral, hipopotasemia) și care pot fi considerate mai curînd complicații ale tratamentului incorect, există altele care țin de terenul pe care a apărut cetoacidoza și de gravitatea tulburărilor hidroelectrolitice, metabolice și acidobazice prezente. În această categorie sînt incluse: infarctul miocardic (816), care poate fi atît cauza, cît și consecința cetoacidozei; accidentul vascular cerebral care, de asemenea, poate fi atît cauza cît și consecința unei cetoacidoze; insuficiența renală acută (la bolnavii în comă profundă, extrem de deshidratați, oligurici la care tratamentul nu reușește să determine reluarea diurezei); supraadăugarea unei acidoze lactice (consecință a hipoxiei tisulare, a alterărilor hepatice și a administrării soluțiilor de bicarbonat), rară, este extrem de periculoasă (1049).

O complicație individualizată numai în ultima vreme este *coagulopatia de consum* (907, 1157, 1606), caracterizată prin consumul excesiv al factorilor de coagulare în special de trombocite, fibrinogen, factorii V, VII și alții, la nivelul teritoriilor microcirculatorii unde apare un proces trombotic. Larcan (907) adună din literatură 18 cazuri comunicate la care adaugă 4 cazuri personale. Acestea din urmă fac parte din 112 coagulopatii de consum diagnosticate într-un serviciu de reanimare polivalentă. Cele patru cazuri ale sale au fost întîlnite într-un lot de 78 acidoze la diabetici (57 cetoacidoze și 19 acidoze lactice).

Tabloul clinic (907, 1606) sugestiv pentru o coagulopatie de consum cuprinde un sindrom hemoragic (hematurie, hemoragie digestivă, purpură), tromboze arteriale ori venoase, superficiale ori profunde, o afectare renală cu tulburări glomerulare, o afectare hepatică de tip necrotic, o atingere pulmonară („plămînul de șoc") sau tulburări neurologice inexplicabile (comă prelungită, convulsii, hemiplegie).

Tabloul biologic cuprinde scăderea fibrinogenului, a trombocitelor (sub 100 000/mm³), modificarea elementelor complexului protrombinic (scăderea protrombinei, a proaccelerinei, proconvertinei și factorului Stuart). El exprimă consumul acestor factori în procesul de coagulare intravasculară diseminată, indusă de asocierea unora din următorii factori: acidoza (crește coagulabilitatea), deshidratarea (hemocon-

centrează factorii de coagulare), colapsul și hipoxia (alterează endoteliul vascular) survenite la bolnavii care prezintă deja un echilibru lipemic modificat (cu răsunet asupra procesului de coagulare), tulburări de adezivitate și agregabilitate plachetară și modificări microangiopatice.

Mortalitatea prin comă diabetică variază foarte mult, cele mai multe statistici, chiar recente, indicînd procente între 5 și 15% (25, 78, 151, 238, 292, 338, 685, 834, 846, 855, 1032, 1074, 1176, 1515). Faptul că mortalitatea poate crește uneori la sau peste 20% (846, 855, 1176) sau poate scădea sub 2% (1426, 1200) sau chiar sub 1% (779, 780, 1101, 1101b) subliniază necesitatea stabilirii unor norme de tratament cît mai apropiate de realitățile fiziopatologice ale cetoacidozelor. Procentele uneori foarte mari, comunicate de unii autori, se datoresc în parte includerii în cadrul mortalității prin comă diabetică a tuturor deceselor survenite la diabeticii internați cu cetoacidoză severă. Noi considerăm că decesul survenit la un bolnav cu infarct miocardic sau accident vascular cerebral, care au indus o cetoacidoză de multe ori corectată prin tratament, trebuie atribuit primei complicații (infarctului sau accidentului vascular cerebral), și nu cetoacidozei diabetice. Dimpotrivă, apariția decesului în timpul tratamentului unei cetoacidoze — prin edem cerebral, hipopotasemie, colaps vascular, insuficiență cardiacă sau infarct miocardic (ocazionate cel mai ades de greșeli terapeutice) — trebuie atribuite comei diabetice.

13

Acidozele lactice

1. Introducere

Lactatul (forma disociată a acidului lactic: $CH_3-CHOH-COOH \rightleftharpoons CH_3-CHOH-COO^- + H^+$) este un anion normal al lichidelor biologice, prezent în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului, datorită marii sale difuzibilități. Prin funcția biologică pe care o are, lactatul prezintă o dinamică extrem de vie. În perioadele de efort muscular intens o valoare plasmatică de 20 de ori mai mare decît concentrația normală (apreciată la cca 1,5 mEq/l) are o semnificație strict fiziologică, cu condiția ca revenirea la concentrația bazală să se facă într-un interval de timp scurt, de cîteva minute. În perioada de efort intens în care singura cale producătoare de energie este glicoliza anaerobă, lactatul joacă rolul de acceptor al ionilor H^+. Această acceptare tranzitorie, de necesitate, a ionilor H^+ este posibilă datorită poziției strategice a lactatului, aflat pe o cale derivativă a metabolismului glucozei (fig. 86). Totodată, această reacție este limitată de faptul că glicoliza presupune acumularea de lactat care nu are altă ieșire metabolică decît prin reîntoarcerea la piruvat, reîntoarcere care are loc îndată ce oxigenul este disponibil (1092). Dacă în repaus, cantitatea de lactat aflat în întregul organism poate fi apreciată la aproximativ 4 g, în efort ea poate ajunge la 80 g, valoare care subliniază importanța deosebită ca acceptor temporar al ionilor H^+.

Rolul biologic al lactatului este strîns legat de reutilizarea lui rapidă în diferite organe. Înlăturarea sa din lichidele biologice este reclamată de necesitatea menținerii constante a echilibrului acidobazic. Într-adevăr, acidul lactic este un acid puternic (pK 3,86), la pH-ul lichidelor biologice găsindu-se disociat, practic în întregime. Dacă la concentrația plasmatică normală (de cca 1,5 mEq/l) lactatul nu influențează echilibrul acidobazic, concentrațiile care depășesc 5 mEq/l și în special după 10 mEq/l se însoțesc de o acidoză metabolică importantă.

Acidoza lactică (care ar putea fi numită mai corect lactatică) reprezintă o entitate clinico-biologică bine delimitată în prezent, care exprimă dezechilibrul între producția și utilizarea lactatului în organism. Acest dezechilibru poate apărea în cele mai variate circumstanțe clinice, printr-o serie de mecanisme numai în parte cunoscute. Frecvența lor în practica medicală este greu de apreciat. În serviciile de terapie intensivă sau de urgențe metabolice, ele se întîlnesc cu atît mai frecvent, cu cît în prezența unei acidoze metabolice inexplicabile se are în vedere și această eventualitate.

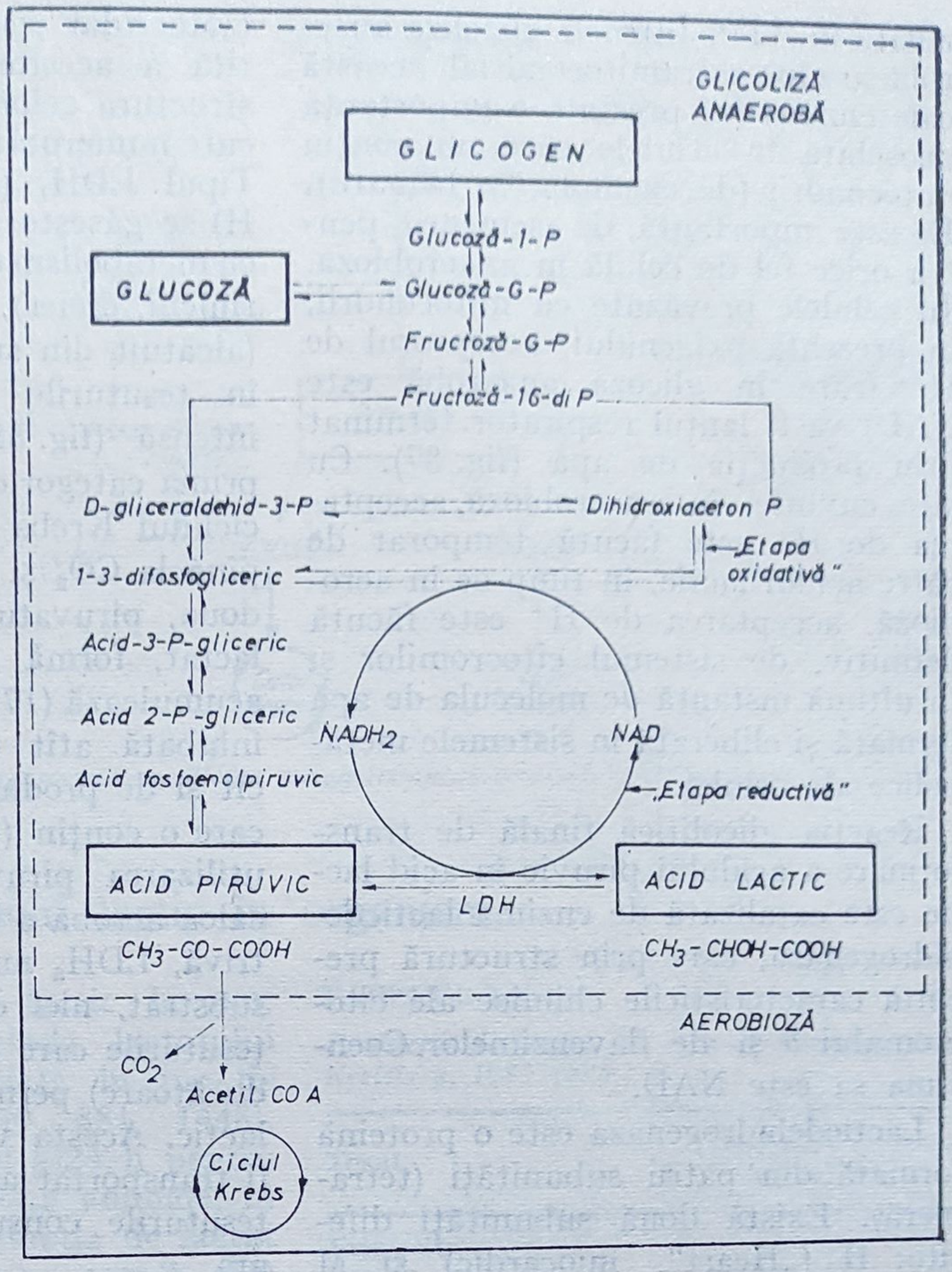


Fig. 86 — *Reacțiile căii glicolitice care duc la apariția acidului lactic.*

2. Semnificația biochimică a lactatului

După cum se vede în fig. 86, acidul lactic ia naștere prin reducerea acidului piruvic:

$$CH_3-CO-COOH + NADH \cdot H^+ \rightleftharpoons CH_3-CHOH-COOH + NAD,$$

(Acid piruvic → Acid lactic)

în prezența enzimei lacticdehidrogenaza (LDH) a cărei coenzimă este NAD (nicotin-adenin-dinucleotid), care trece din forma redusă ($NADH_2$) în forma oxidată (NAD). Intervenția sistemului oxidoreductor $NADH_2$ — NAD se desfășoară în anaerobioză și presupune o reacție cuplată cu transformarea D-gliceraldehidei-3 P în 1-3-difosfoglicerat într-o fază anterioară a glicolizei. Formarea acidului lactic permite regenerarea NAD și deci desfășurarea în continuare a glicolizei anaerobe cu eliberarea de energie înmaga-

zinată în ATP. Întrucît glicoliza anaerobă are loc extramitocondrial, această cale enzimatică prezintă o importanță deosebită în celulele care nu conțin mitocondrii (de exemplu, în hematii). Ea este importantă, de asemenea, pentru orice fel de celulă în anaerobioză. În celulele prevăzute cu mitocondrii, în prezența oxigenului, acceptorul de H^+ (care în glicoza anaerobă este NAD) va fi lanțul respirator terminat prin producția de apă (fig. 87). Cu alte cuvinte, în anaerobioză, acceptarea de H^+ este făcută temporar de către acidul lactic, în timp ce în aerobioză, acceptarea de H^+ este făcută definitiv, de sistemul citocromilor și în ultimă instanță de molecula de apă formată și eliberată în sistemele metabolice ale celulei.

Reacția glicolitică finală de transformare a acidului piruvic în acid lactic este catalizată de enzima lacticdehidrogenaza, care prin structură prezintă caracteristicile chimice ale citocromului *b* și ale flavenzimelor. Coenzima sa este NAD.

Lacticdehidrogenaza este o proteină formată din patru subunități (tetrameră). Există două subunități diferite: H („Heart", miocardic) și M („Muscular", scheletic). Prezența diferită a acestor subunități determină structura celor cinci izoenzime cunoscute numerotate de la LDH_1 la LDH_5. Tipul LDH_1 (alcătuit din subunități H) se găsește în special în țesuturile cu metabolism oxidativ intens (miocard rinichi, creier), în timp ce tipul LDH_5 (alcătuit din subunități M) se găsește în țesuturile cu glicoliză anaerobă intensă (fig. 88). În țesuturile din prima categorie piruvatul va lua calea ciclului Krebs pentru a fi descompus pînă la CO_2 și H_2O, iar în cele din a doua, piruvatul se va transforma în lactat, formă sub care temporar se acumulează (1776). Întrucît LDH_1 este inhibată atît de substrat (piruvat), cît și de produs (lactat), în țesuturile care o conțin (țesuturi consumatoare) utilizarea piruvatului se va face pe calea aerobă a ciclului Krebs. Dimpotrivă, LDH_5 nu este inhibată nici de substrat, nici de produs, astfel încît țesuturile care o conțin (țesuturi producătoare) permit acumularea de acid lactic. Acesta va trece în sînge și va fi transportat aproape în întregime în țesuturile consumatoare pentru a fi ars.

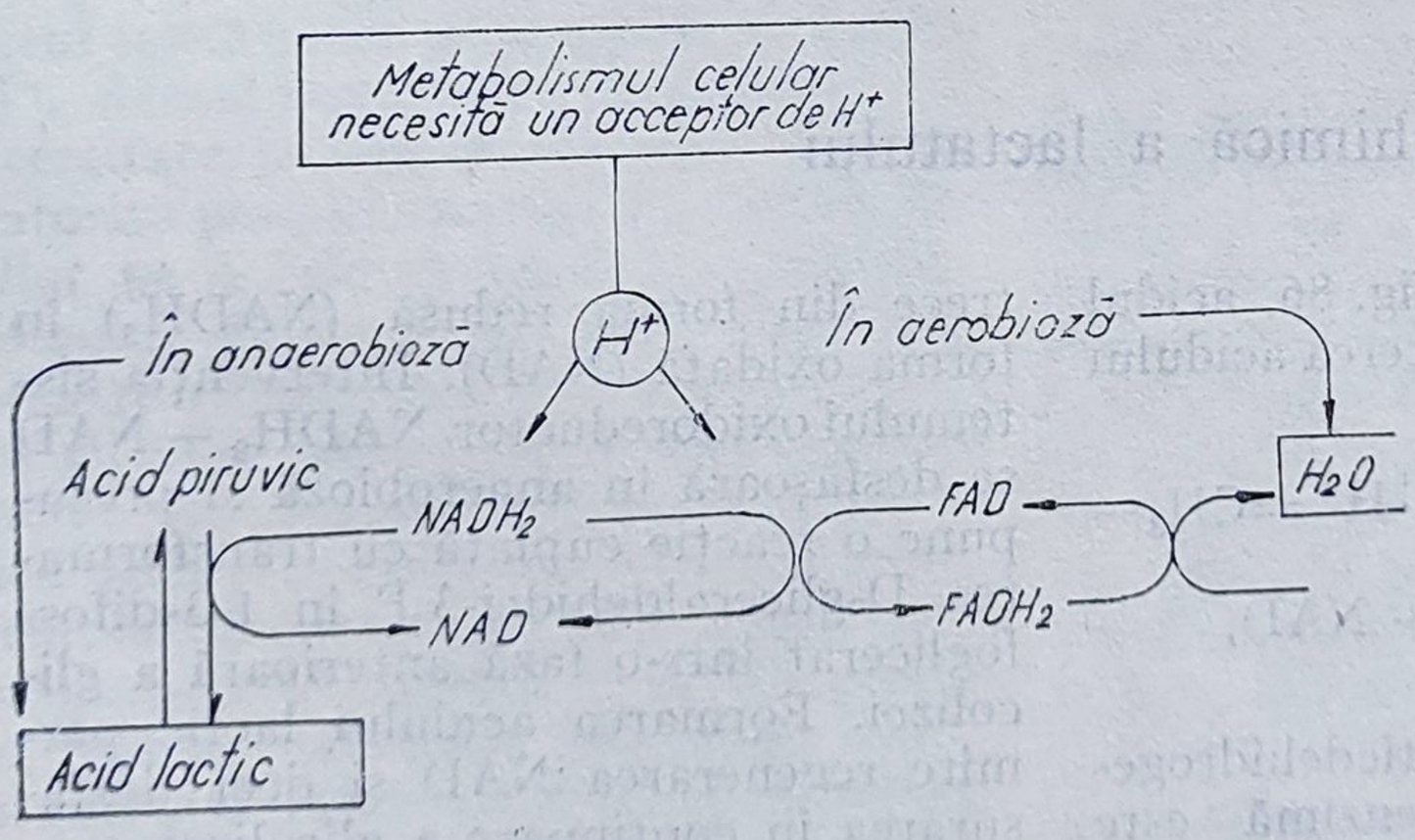


Fig. 87 — *Acceptorii de hidrogen : în anaerobioză acidul lactic; în aerobioză, lanțul oxidoreductor.*

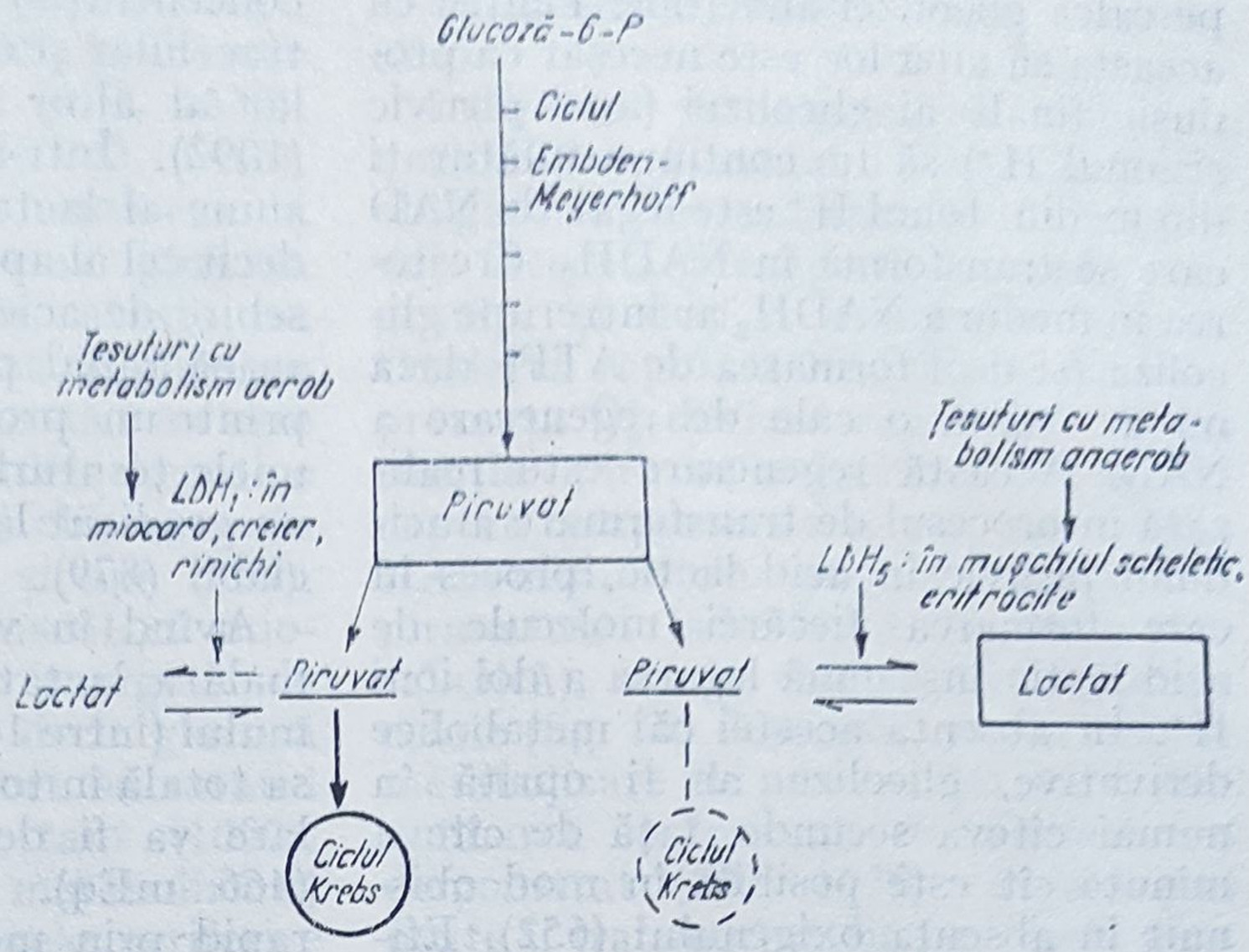


Fig. 88 — *Rolul lacticdehidrogenazei în medicrea metabolismului anacrob (LDH_5) și aerob (LDH_1).*

3. Producția de acid lactic în organism

Producția de acid lactic la om, determinată prin metoda lactatului marcat, a fost apreciată în jur de 90 mg/kg corp/h (879, 881, 1448), adică aproximativ 150 g/24 h pentru un individ de 70 kg. La animale, în funcție de specie, producția de lactat variază între 104 mg/kg corp/h (55) și 134 mg/kg corp/h (536).

În repaus, cea mai mare parte din lactatul produs își are originea în structurile în care glicoliza anaerobă este importantă (45, 444, 879, 1092): hematii și alte elemente figurate, nevroglie, mucoasa intestinală, retină, medulara renală, piele (tabelul LV). Mușchiul scheletic în repaus explică producția a 10—20% din cantitatea de lactat. În efort însă producția musculară ocupă de departe primul loc (587).

La om, 50—60% din producția de lactat derivă din metabolizarea glucozei, 20% derivă din alanină, restul avînd o origine neprecizată (879, 881).

TABELUL LV

Producția de lactat în diferite țesuturi, după Kreisberg, 1972 (879)

Țesut	Producția de lactat în mg/kg/h
Eritrocite	16
Creier	12
Mușchi scheletic	11
Leucccite	2
Trombocite	2
Medulara rinichiului	1
Mucoasă intestinală	5
Piele	20
Total	69

Turnover-ul lactatului (determinat izotopic) 82 ± 6 (SE; $n = 11$)

Se presupune totuși că poate deriva din catabolismul glicogenului sau al altor aminoacizi decît alanina (1092).

În timpul efortului muscular (perioadă în care disponibilitatea de oxigen este mai mică decît necesarul energetic), moleculele de ATP sînt refăcute

pe calea glicolizei anaerobe. Pentru ca aceasta să aibă loc este necesar ca produșii finali ai glicolizei (acid piruvic și ionul H^+) să fie continuu înlăturați din mediu. Ionul H^+ este legat de NAD care se transformă în $NADH_2$. Creșterea în mediu a $NADH_2$ ar întrerupe glicoliza (și deci formarea de ATP) dacă nu ar exista o cale de regenerare a NAD. Această regenerare este realizată în procesul de transformare a acidului piruvic în acid lactic, proces în care formarea fiecărei molecule de acid lactic înseamnă legarea a doi ioni H^+. În absența acestei căi metabolice derivative, glicoliza ar fi oprită în numai cîteva secunde, față de cîteva minute cît este posibilă în mod obișnuit în absența oxigenului (652). Eficiența căii glicolitice intracelulare este asigurată și de rapida difuzare a lactatului produs (conform gradientului de concentrație) din celulă în spațiul extracelular și chiar în lichidul intracelular al altor celule mai puțin active (1092). Într-adevăr, spațiul de difuziune al lactatului este ceva mai mic decît cel al apei totale (1448). Spre deosebire de acidul piruvic, lactatul difuzează rapid prin membranele celulare printr-un proces pasiv (759), deși în unele țesuturi (piele, eritrocite), există un gradient lactat e.c./i.c. uneori apreciabil (879).

Avînd în vedere concentrația normală a lactatului în lichidele organismului (între 100 și 200 mg/l) cantitatea sa totală în toate sectoarele hidroosmolare va fi de aproximativ 4200 mg (466 mEq). Deși lactatul difuzează rapid prin membranele celulare (759, 897), cantitatea sa i.c. este mai mare (2 800 mg), întrucît aici se află sediul producției sale continue (652).

4. Utilizarea și eliminarea lactatului

S-a admis multă vreme că principala cale de înlăturare a lactatului din circulație care a fost produs în timpul efortului muscular este retransformarea sa în glicogen la nivelul ficatului prin ciclul lui Cori (fig. 89). Se pare că ipoteza clasică a sintezei semnificative de glicogen imediat după efort la om nu este valabilă (254). Date experimentale la animal arată că 70—90% din izotopul injectat (lactatul marcat) apare sub formă de CO_2, pentru resinteza de glicogen utilizîndu-se numai o mică fracțiune (4—5%) din lactatul administrat.

Căile de înlăturare a lactatului din circulație cuprind în primul rînd oxidarea directă în ciclul Krebs, după

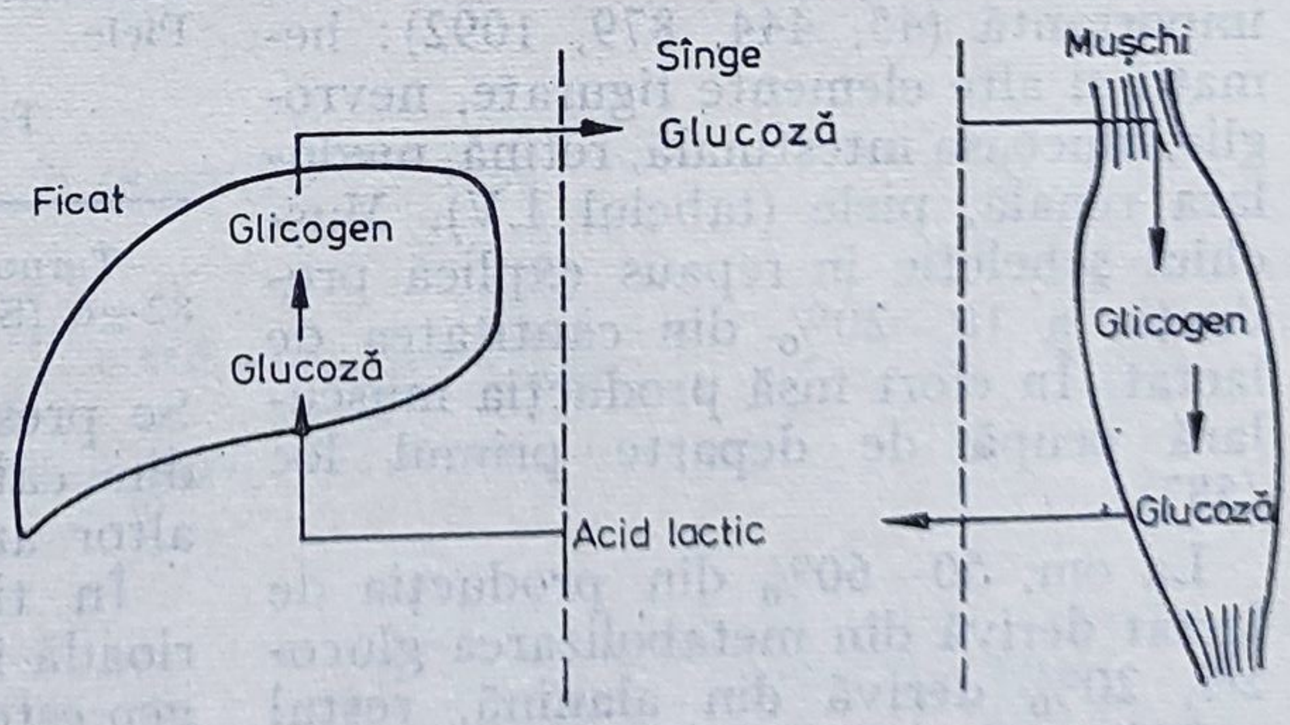


Fig. 89 — *Ciclul lui Cori.*

prealabila reconversiune în piruvat, proces care poate avea loc în diverse organe: mușchi scheletic (674, 1537), inimă (298), rinichi (874, 945, 1446), ficat (469, 495). Trebuie remarcat că deși ficatul poate consuma pînă la 24 g lactat/24 h (1390), acesta nu este folosit pentru resinteza de glicogen ci pentru resinteza de glucoză care este apoi metabolizată în celulele hepatice sau în alte țesuturi (după eliberarea în circulație), pînă la CO_2 și apă (469). Menționăm că celula musculară miocardică consumă în scop energetic de trei ori mai mult lactat decît glucoză (907), constituind în efort substratul energetic cel mai important (1092). Ritmul captării (și al metabolizării) lactatului de către organele periferice menționate pare a fi proporțional cu concentrația sa extracelulară (945, 1186a, 1390) care în timpul unui efort muscular intens crește considerabil.

Indiferent de organul de utilizare, metabolizarea acidului lactic necesită obligatoriu retransformarea lui în piruvat. Aceasta presupune prezența oxigenului și deci a oxidărilor aerobe. Oxidarea rapidă a $NADH_2$ în NAD în prezența O_2 deviază rapid spre stînga reacția piruvat $\rightleftharpoons$ lactat, hidrogenul captat temporar de lactat fiind cedat NAD-ului. Prin poziția centrală a piruvatului (adevărată răspîntie metabolică), acesta este rapid utilizat în celule (fig. 86). Una din cele trei căi de metabolizare ale piruvatului este transaminarea cu formare de alanină. S-a demonstrat (503, 1018) că piruvatul poate fi transportat din țesuturile periferice la ficat sub formă de alanină, în cantități fiziologic semnificative (fig. 90). Mai mult, Felig și Wahren

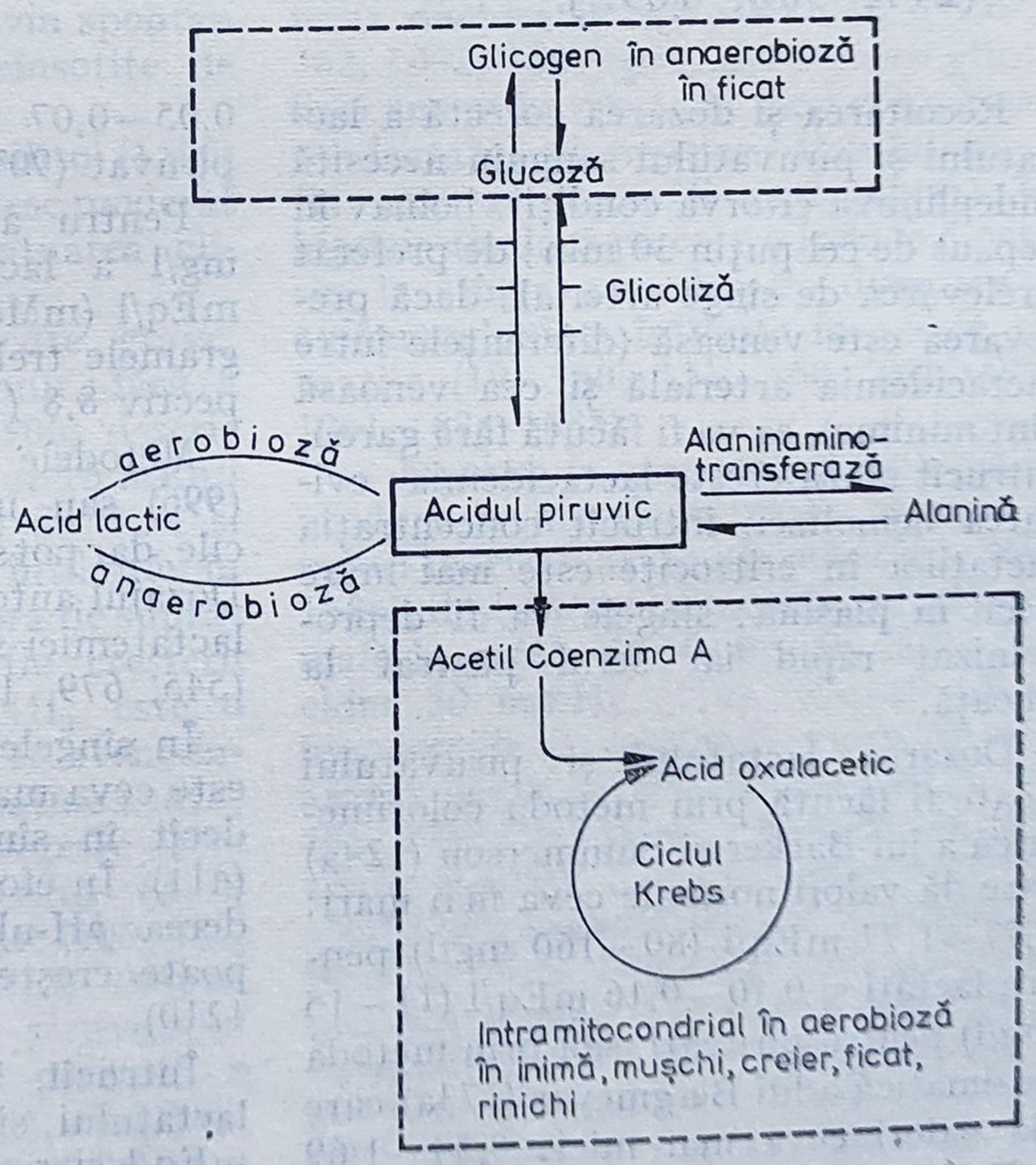


Fig. 90 — *Căile de metabolizare ale acidului piruvic.*

(503) au găsit la indivizii normali o relație lineară între concentrația piruvatului sanguin și alanină, atît în condiții de repaus, cît și de efort. Alaninemia crescută din acidoza lactică (82, 120, 1031) exprimă poate tocmai accentuarea acestei căi metabolice rămase nealterate.

Din cele expuse reiese că lactatul nu trebuie privit ca un deșeu metabolic, ci ca un produs metabolic intermediar utilizabil în scop energetic în numeroase organe. Această utilizare are loc și în condiții bazale, fiind deosebit de importantă în efort cînd producția crescută este dictată de necesitatea asigurării unui aport energetic în condiții de anaerobioză.

În condiții obișnuite sau la concentrații ale lactatului sub 6 mEq/l, pierderile urinare de lactat sînt neglijabile (469), datorită reabsorbției sale tubulare eficiente (426). La concentrații depășind 12 mEq/l, pierderile urinare de lactat pot atinge 5—7% din turnover-ul lactatului din organism (469). Pentru menținerea echilibrului acidobazic, eliminarea renală a lactatului necesită o producție crescută de NH_4^+ și creșterea eliminării de ioni H^+ ca aciditate titrabilă. Dacă excreția acidă nu poate fi crescută, eliminarea de lactat se va face antrenînd o pierdere concomitentă de Na^+ (730).

5. Dozarea și valorile normale ale lactatului și piruvatului (217, 906, 1092)

Recoltarea și dozarea corectă a lactatului și piruvatului sanguin necesită îndeplinirea cîtorva condiții: bolnav în repaus de cel puțin 30 min; de preferat prelevarea de sînge arterial; dacă prelevarea este venoasă (diferențele între lactacidemia arterială și cea venoasă sînt minime), ea va fi făcută fără garou, întrucît staza crește lactacidemia; evitarea hemolizei, întrucît concentrația lactaților în eritrocite este mai mare decît în plasmă; sîngele va fi deproteinizat rapid iar serul păstrat la gheață.

Dozarea lactatului și piruvatului poate fi făcută prin metoda colorimetrică a lui Barker și Summerson (124a) care dă valori normale ceva mai mari: 0,77—1,77 mEq/l (80—160 mg/l) pentru lactați și 0,10—0,16 mEq/l (11—15 mg/l) pentru piruvați, sau prin metoda enzimatică a lui Bergmeyer (173a) care dă valori ceva mai mici: 0,54—1,69 mEq/l (60—155 mg/l) pentru lactat și 0,05—0,07 mEq/l (5—7 mg/l) pentru piruvat (907).

Pentru a transforma valoarea de mg/l a lactatului și piruvatului în mEq/l (mMoli/l), cifra care indică miligramele trebuie împărțită la 9 și respectiv 8,8 (1092) (anexa 2).

Metodele cromatografice pe hîrtie (996) sau în fază gazoasă sînt dificile, dar pot servi ca metode de referință. Dozajul automat simultan al glicemiei, lactatemiei și piruvicemiei este posibil (545, 679, 1089).

În sîngele venos valoarea lactatului este ceva mai mare (1,65—2,10 mEq/l) decît în sîngele arterial (1,05—1,27) (411). În efortul intens, paralel cu scăderea pH-ului și a $[HCO_3^-]$, lactatul poate crește pînă la 20 mEq/l (835, 1210).

Întrucît în mod normal valorile lactatului și piruvatului sînt de 1,5 mEq/l și respectiv 0,15 mEq/l, raportul lactat-piruvat este de 10 (1182).

6. Definirea hiperlactatemiilor şi a acidozelor lactice

Hiperlactatemia este definită prin creşterea lactatului plasmatic peste limita superioară a normalului (1,7—2,1 mEq/l), dar fără o scădere a *p*H-ului sanguin. Nu sîntem de acord cu Margoillet (1025) care consideră hiperlactatemia la valori > 3,5 mEq/l, cifră de două ori mai mare decît limita superioară a normalului. Trebuie menţionat că hiperlactatemia nu se referă atît la valoarea lactatului plasmatic, cît la *p*H-ul sanguin care în aceste cazuri se menţine normal, sau poate fi chiar crescut.

Hiperlactatemiile pot fi întîlnite în numeroase circumstanţe:

— o stimulare adrenergică (endogenă sau exogenă) sau administrarea de glucagon cresc lactatul sanguin datorită accelerării glicogenolizei. Creşterile sînt moderate şi tranzitorii (revin spontan la normal) şi de obicei neînsoţite de acidoză;

— perfuziile de glucoză, xilitol (1596) sau de fructoză (176, 410) cresc moderat lactatemia, tot prin accentuarea glicogenolizei;

— în unele hepatite acute grave, lactatemia poate creşte mult, fără a produce acidoză. Larcan (906) descrie hiperlactatemii de 10 şi chiar 15 mEq/l la bolnavi cu *p*H sanguin de 7,54 şi respectiv 7,37. Alcaloza întîlnită în aceste situaţii se poate datora fie supracompensării respiratorii, fie creşterii amoniacului plasmatic (NH_3 este o bază puternică), tulburare frecvent întîlnită în insuficienţele hepatice acute;

— hiperventilaţia se însoţeşte frecvent cu o creştere moderată (2—4 mEq/l) a lactatului plasmatic (100, 439, 462, 464, 482, 485, 762, 1575); deşi în această situaţie creşterea piruvatului este importantă, lactatul prezintă o mărire moderată (468, 1571), de exemplu, cu 1 mEq/l pentru o scădere a pCO_2 la 20 mmHg şi un *p*H de 7,61. Hiperlactatemia se poate datora fie stimulării compensatorii a glicolizei în hematii (468, 1777), fie hipoxiei tisulare ce rezultă din efectul vasoconstrictor produs de scăderea pCO_2 (1609, 1777). Într-adevăr, scăderea captării hepatice a lactaţilor care ar putea fi incriminată în această situaţie nu a fost confirmată (613). În cazuri mai rare de hiperventilaţie patologică, ca cele descrise de Hukabee (760, 761), deşi creşterile compensatorii ale lactatului pot fi importante (20—22 mEq/l) ele nu pot compensa decît parţial alcaloza respiratorie (*p*H 7,47—7,61). În asemenea cazuri, normalizarea rapidă a pCO_2 poate să ducă la apariţia unei acidoze lactice tranzitorii, mai rar persistente (758);

— alcaloza metabolică indusă de perfuzia de bicarbonat sau THAM (587, 762, 1092, 1609) prin accelerarea glicolizei anaerobe creşte în mod compensator lactatul plasmatic. Stimulul acestei creşteri poate fi reprezentat de hipoxia tisulară pe care o induce devierea la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei întîlnite în aceste situaţii; (19, 150, 151, 160, 162, 694, 1061, 1684, 1685);

— hipoxemia sanguină izolată poate produce o hiperlactatemie, numai la valori foarte scăzute ale pO_2 (587, 966, 1584), deşi uneori lactatemia a fost normală la o pO_2 de 60 mmHg (146) sau chiar 30 mmHg (467). Faptul că în hipoxemiile de origine respiratorie unii autori găsesc hiperlactatemie (467, 761 146, 1241) subliniază importanţa posibilă a altor factori dependenţi de afecţiunea cauzală sau de o complicaţie a sa (587). Aceşti factori suplimentari pot explica răspunsul variabil al bolnavilor cu afecţiuni pulmonare care pot prezenta sau nu creşteri ale lactatului plasmatic (1451). Înrudită cu hiperlactatemia din insuficienţa respi-

ratorie poate fi socotită și cea întîlnită în cursul anemiilor severe (1485), în circulația extracorporeală (970) sau în hipotermiile accidentale ori provocate (1123).

Acidozele lactice se definesc prin asocierea: acidoză metabolică (pH < 7,35) și hiperlactatemie. Limita inferioară a lactatului care să permită încadrarea în această categorie este arbitrară și variabilă de la autor la autor: 1,3 mEq/l (1238), 2 mEq/l (1182), 3,5 mEq/l (1025), 4 mEq/l (906), 5 mEq/l (587) sau 7 mEq/l (1620). Părerea noastră este că se poate vorbi de acidoză lactică ori de cîte ori pH-ul sanguin este scăzut, lactatemia crescută peste limita superioară a normalului (2 mEq/l) iar alte cauze de acidoză sînt excluse. Din păcate, ultima condiție este greu de îndeplinit, astfel încît creșterile moderate ale lactatului (sub 5 mEq/l) trebuie interpretate ca acidoze lactice cu destulă prudență, cu atît mai mult cu cît se pare că echilibrul acidobazic nu poate fi influențat la concentrații < 3—4 mEq/l. Diagnosticul nu va fi însă îndepărtat, iar dacă lactatemia persistă sau se accentuează sîntem obligați a interveni cu toate măsurile terapeutice, precocitatea tratamentului unei acidoze lactice fiind esențială obținerii unui rezultat favorabil (774, 986, 1078).

7. Clasificarea acidozelor lactice

Acidozele lactice pot fi clasificate în raport cu *valoarea* lactatului seric, cu *etiologia* și mecanismul *patogenetic* care a dus la apariția ei.

În raport cu *mărimea* lactacidemiei, acidozele lactice pot fi împărțite în: incipiente sau minime, 2—4 mEq/l; moderate 5—7 mEq/l; importante 7—10 mEq/l și considerabile > 10 mEq/l.

În raport cu *etiologia*, acidozele lactice pot fi împărțite în *primare* (idiopatice) și *secundare*, în care se poate evidenția o cauză a acidozei lactice, deși mecanismul rămîne uneori necunoscut. Includerea unui caz în categoria acidozei lactice primare nu trebuie să însemne absența unei cauze, ci imposibilitatea noastră de a o evidenția.

În raport cu *mecanismul* de producere a unei acidoze lactice, aceasta poate apărea printr-o *producție excesivă*, printr-o *eliminare insuficientă* sau prin asocierea lor. Într-adevăr, concentrația sanguină a lactatului oglindește fidel raportul dintre producția și înlăturarea sa din circulație care în condiții de *steady state* sînt egale cu ritmul măsurat al turnover-ului (469).

Creșterea *producției* de lactat presupune o stimulare a glicogenolizei întîlnită în numeroase circumstanțe: hipoxie de orice natură (prin efectul Pasteur oxigenul inhibă fosfofructokinaza și glicoliza anaerobă); creșterea pH-ului e.c. prin activarea fosfofructokinazei ; excesul de hormoni glicolitici (adrenalină, glucagon) prin stimularea fosforilazelor; perfuziile de glucoză sau alte substraturi energetice; acidozele lactice din leucemii sau alte neoplazii.

Scăderea *utilizării* lactatului, mai mult presupusă decît demonstrată, poate fi incriminată în acidozele lactice întîlnite în: unele deficiențe enzimatice (glucozo-6-fosfatază, posibil și în lacticdehidrogenază); alterări mitocondriale cu scăderea oxidărilor în ciclul Krebs; alterarea globală a funcțiilor hepatice (hepatite citolitice sau ischemice) sau în alte organe consumatoare de lactați.

În absența unei clasificări care să corespundă necesităților practice, pen-

tru simplitatea sa poate fi utilizată clasificarea propusă de Huckabee (760, 761), care ține seama de valoarea raportului lactat/piruvat plasmatic. Deși bazele teoretice și experimentale pe care se sprijină nu sînt în întregime corecte (587, 906), calcularea raportului lactat/piruvat (sau a indicelui lactic care exprimă sub o formă sofisticată același lucru) poate avea oarecare utilitate practică.

Teoretic, ideea lui Huckabee (760, 761) se sprijină pe raporturile stabilite în reacția reversibilă de transformare a piruvatului în lactat: piruvat + + $NADH_2 \rightleftharpoons$ lactat + NAD. Conform legii acțiunii maselor: [lactat]×[NAD] = K [piruvat]×[$NADH_2$] sau lactat = $= [\text{piruvat}] \times K \frac{[NADH_2]}{[NAD]}$.

Raportul [$NADH_2$]/[NAD] exprimă potențialul redox al celulei și deci starea de oxigenare mitocondrială. Din relația de mai sus rezultă că lactatul poate crește fie prin creșterea piruvatului (așa cum se întîmplă în exagerarea glicolizei anaerobe, în care raportul lactat/piruvat este normal), fie prin creșterea raportului $NADH_2$/NAD (așa cum se întîmplă în hipoxie, în care raportul lactat/piruvat crește).

Creșterea excedentară a lactatului față de piruvat poate fi dedusă și din calculul „excesului lactat" (XL) sau al „indicelui lactic" (IL). El este definit prin formula:

$$XL = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \frac{L_o}{P_o},$$

în care L și P reprezintă concentrațiile lactatului și piruvatului, n — valorile reale iar o — valorile normale ale lactatului și piruvatului.

Huckabee (760, 761) distinge două tipuri de lactacidemie:

Hiperlactacidemii de *tip I* în care excesul lactat (XL) este nul (creștere paralelă a lactatului și piruvatului) și care se întîlnește în accentuarea glicolizei anaerobe. Tulburarea este reversibilă spontan.

Hiperlactacidemii de *tip II* în care excesul de lactat (XL) este crescut (creșterea proporțional mai mare a lactatului față de piruvat). Acest tip se datorește fie unei hipoxii (tipul IIa) în care raportul [$NADH_2$] /[NAD] este crescut, fie unei cauze necunoscute (tip IIb). Hiperlactacidemiile din această categorie sînt de obicei importante, iar evoluția lor spontană dificil reversibilă. Martore ale unei hipoxii grave, ele traduc blocajul proceselor de oxidoreducere, inhibiția regenerării NAD, scăderea producției de ATP și suprimarea efectului Pasteur.

Construcția teoretică destul de bine închegată menționată nu corespunde totdeauna realității practice. Astfel, spre deosebire de dozările chimice folosite de Huckabee (760, 761), dozările mai precise prin metode enzimatice ale lactatului și piruvatului arată că raportul lor se modifică de obicei în ambele tipuri de hiperlactacidemii. Mai mult, creșterea raportului lactat/piruvat (așa cum se întîmplă, de exemplu, în efortul muscular) nu înseamnă totdeauna hipoxie. În fine, interpretarea rezultatelor obținute în stările acute (în care este puțin probabil să se fi ajuns deja la un echilibru) pot să ducă la concluzii greșite privind raportul lactat/piruvat existent.

8. Acidozele lactice nediabetice

O creștere a lactatului plasmatic însoțită deseori de o scădere a *p*H-ului se întîlnește în numeroase circumstanțe. Vom încerca să individualizăm

tru simplitatea sa poate fi utilizată clasificarea propusă de Huckabee (760, 761), care ține seama de valoarea raportului lactat/piruvat plasmatic. Deși bazele teoretice și experimentale pe care se sprijină nu sînt în întregime corecte (587, 906), calcularea raportului lactat/piruvat (sau a indicelui lactic care exprimă sub o formă sofisticată același lucru) poate avea oarecare utilitate practică.

Teoretic, ideea lui Huckabee (760, 761) se sprijină pe raporturile stabilite în reacția reversibilă de transformare a piruvatului în lactat: piruvat + + $NADH_2$ ⇌ lactat + NAD. Conform legii acțiunii maselor: [lactat]×[NAD] = K [piruvat]×[$NADH_2$] sau lactat = $= [\text{piruvat}] \times K \frac{[NADH_2]}{[NAD]}$.

Raportul [$NADH_2$]/[NAD] exprimă potențialul redox al celulei și deci starea de oxigenare mitocondrială. Din relația de mai sus rezultă că lactatul poate crește fie prin creșterea piruvatului (așa cum se întîmplă în exagerarea glicolizei anaerobe, în care raportul lactat/piruvat este normal), fie prin creșterea raportului $NADH_2$/NAD (așa cum se întîmplă în hipoxie, în care raportul lactat/piruvat crește).

Creșterea excedentară a lactatului față de piruvat poate fi dedusă și din calculul „excesului lactat" (XL) sau al „indicelui lactic" (IL). El este definit prin formula:

$$XL = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \frac{L_o}{P_o},$$

în care L și P reprezintă concentrațiile lactatului și piruvatului, n — valorile reale iar o — valorile normale ale lactatului și piruvatului.

Huckabee (760, 761) distinge două tipuri de lactacidemie:

Hiperlactacidemii de *tip I* în care excesul lactat (XL) este nul (creștere paralelă a lactatului și piruvatului) și care se întîlnește în accentuarea glicolizei anaerobe. Tulburarea este reversibilă spontan.

Hiperlactacidemii de *tip II* în care excesul de lactat (XL) este crescut (creșterea proporțional mai mare a lactatului față de piruvat). Acest tip se datorește fie unei hipoxii (tipul IIa) în care raportul [$NADH_2$] /[NAD] este crescut, fie unei cauze necunoscute (tip IIb). Hiperlactacidemiile din această categorie sînt de obicei importante, iar evoluția lor spontană dificil reversibilă. Martore ale unei hipoxii grave, ele traduc blocajul proceselor de oxidoreducere, inhibiția regenerării NAD, scăderea producției de ATP și suprimarea efectului Pasteur.

Construcția teoretică destul de bine închegată menționată nu corespunde totdeauna realității practice. Astfel, spre deosebire de dozările chimice folosite de Huckabee (760, 761), dozările mai precise prin metode enzimatice ale lactatului și piruvatului arată că raportul lor se modifică de obicei în ambele tipuri de hiperlactacidemii. Mai mult, creșterea raportului lactat/piruvat (așa cum se întîmplă, de exemplu, în efortul muscular) nu înseamnă totdeauna hipoxie. În fine, interpretarea rezultatelor obținute în stările acute (în care este puțin probabil să se fi ajuns deja la un echilibru) pot să ducă la concluzii greșite privind raportul lactat/piruvat existent.

8. Acidozele lactice nediabetice

O creștere a lactatului plasmatic însoțită deseori de o scădere a *p*H-ului se întîlnește în numeroase circumstanțe. Vom încerca să individualizăm

principalele forme etiologice cunoscute:

a) **Agresiunile acute însoțite de șoc.** Stările de șoc reprezintă, cel puțin în serviciile de reanimare, principala cauză de acidoză lactică (587, 635, 793). În cadrul șocurilor experimentale sau clinice (898, 906, 987), septice (205, 1741), posttraumatice (906), hemoragice (1429a), postoperatorii (917a), alergice (906) sau cardiogene (59), hiperlactatemia poate constitui un numitor comun al reacției postagresive (898, 906, 1429a). Utilizînd ades noțiunea de exces lactat, unii autori au subliniat paralelismul existent între severitatea șocului și valoarea lactatemiei (205, 250a, 1238). Astfel, Peretz și col. (1238) arată că pînă sub o lactatemie de 4,3 mEq/l supraviețuirea bolnavilor în șoc a fost de 100%, pentru a scădea la 33% la valori cuprinse între 4,4 și 8 mEq/l și la numai 15% cînd valorile au depășit 8,9 mEq/l. Broder și Weil (250a) găsesc o mortalitate în șoc de 40% cînd lactatemia se găsește sub 2 mEq/l, crescînd la 91% cînd aceasta depășește 4 mEq/l. Fără a considera lactacidemia ca singurul sau principalul indicator de gravitate al șocului (635, 694, 906), trebuie totuși reținută relația dintre o lactatemie crescută și mortalitate (205, 1233).

Hiperlactatemia din agresiunile acute însoțite de șoc recunoaște o patogenie complexă (906). Creșterea precoce a lactatului plasmatic poate fi în legătură cu hiperventilația și alcaloza respiratorie, cea mai frecventă tulburare acidobazică întîlnită în serviciile de reanimare (1054). Prelungirea insuficienței circulatorii și implicit a hipoxiei tisulare duce la creșterea progresivă a lactatului plasmatic marcînd apariția acidozei metabolice; producției excesive a lactatului datorită hipoxiei tisulare și glicolizei anaerobe i se adaugă posibil leziuni viscerale, în special hepatice (906).

b) **Hepatopatiile acute și cirozele hepatice.** Hiperlactacidemiile se întîlnesc frecvent în hepatitele grave infecțioase ori toxice, fie în faza inițială, fie în faza secundară cînd se asociază adeseori complicații hemoragice, septice sau de altă natură (906). Cu toate acestea, acidozele lactice se întîlnesc în această situație relativ rar (97, 354, 906, 929, 1301, 1620). Acest lucru se datorește producției crescute atît a unei substanțe bazice (NH_3), cît și a uneia acide (lactatul). Așa se explică variabilitatea tulburărilor acidobazice întîlnite în aceste situații, care merg de la acidozele metabolice pînă la alcalozele metabolice (906, 1509). Ca și pentru alte agresiuni acute și în insuficiențele hepatice, hiperlactacidemia constituie un element de prognostic nefavorabil (1358).

Acidoza lactică poate fi întîlnită uneori la bolnavii cu ciroză hepatică (103, 392), creșterile moderate ale lactatului fiind destul de frecvente (587), fără a produce de obicei o scădere a *p*H-ului.

c) **Intoxicația alcoolică.** S-a demonstrat că igestia de alcool etilic produce o creștere semnificativă a lactatului, în absența oricărei alte cauze (587, 880, 881, 967). Consumul de alcool poate fi cauza declanșantă a unei acidoze la diabeticii tratați cu fenformin (392, 621, 802, 908, 1620). Hiperlactacidemia întîlnită în aceste cazuri poate fi pusă în legătură cu producția crescută de $NADH_2$ extramitocondrial (587, 1092). În această situație o cale alternativă pentru reducerea $NADH_2$ la NAD poate fi acceptarea de către piruvat a celor 2 atomi H^+ și transformarea sa în lactat . Evident, raportul lactat/piruvat va crește.

În intoxicațiile alcoolice neasociate cu alte cauze de hiperlactacidemie, prog-

nosticul acidozei metabolice (de obicei moderate) este bun. Tulburările dispar de regulă spontan. Au fost comunicate totuși cazuri în care valori crescute ale lactatului s-au înregistrat la cîteva zile de la ingestia alcoolului (1092). Leziunile hepatice concomitente care să explice o scădere a metabolizării lactatului în aceste cazuri nu pot fi excluse.

d) **Leucemiile și alte neoplazii.** În cursul leucemiilor, în special în perioada de recidivă, creșterile lactaților (uneori pînă la 25 mEq/l), însoțite adeseori de acidoză, se întîlnesc destul de frecvent (212, 214, 515, 516, 1035, 1385, 1423, 1669). Cazurile descrise în literatură și analizate de Block (1974) includ leucemia acută mieloidă sau limfatică, limfoamele maligne (boala Hodgkin, tumoră Burkitt). Acidoza lactică poate fi întîlnită și în alte neoplasme (193, 516).

Mecanismul hiperlactatemiilor din neoplazii a fost pus în legătură cu hiperproducția de acid lactic de către celulele neoplazice. S-a constatat că sîngele venos dintr-o regiune tumorală conține mai mult lactat decît sîngele arterial. În țesutul tumoral glicoliza este cu atît mai intensă, cu cît celulele tumorale sînt mai maligne. Celulele neoplazice prezintă „glicoliză în aerobioză" adică formare de lactat chiar cînd aportul de oxigen este suficient (1526). Pe lîngă producția crescută trebuie să fie luată în considerație și scăderea capacității de înlăturare, în special la nivelul ficatului (516). Trebuie menționat că în multe cazuri, acidoza lactică este remarcată în momentul în care, pe fondul metabolic amintit survine o cauză suplimentară de hiperlactacidemie: supraadăugarea unui șoc septic sau cardiogen, perfuzie cu glucoză sau bicarbonat, anoxie severă, anemie importantă sau ingestie de alcool (214).

e) **Enzimopatii congenitale.** Hiperlactatemia, mai rar acidozele lactice, se întîlnește deseori în tabloul biologic uneori complex (hipoglicemie, hiperfosfatemie, aminoacidurie, hiperlipemie) al celor mai variate tipuri de enzimopatii (deficite de glucozo-6-fosfatază, fructozo-1,6-difosfatază, piruvat-carboxilază, fosforilază hepatică, amilo-1,4—1,6-transglucozidază), unele făcînd parte din glicogenozele secundare (498, 500, 550, 692, 1484). Ele se întîlnesc mai frecvent la nou-născuți prematuri, asociindu-se ades cu tulburări de dezvoltare psihomotorie, miopatie, mioglobinurie, hepatomegalie (680, 906, 910, 1315, 1566, 1719) și făcînd parte integrantă din numeroase entități mai mult sau mai puțin bine definite. Tulburările multiple întîlnite subliniază caracterul general al deficiențelor enzimatice care se asociază probabil cu modificări mitocondriale (1719) sau cu alterarea stării redox a unor reacții cuplate $NADH_2/NAD$ (1566).

f) **Acidozele lactice „esențiale".** Sîntem de acord cu autorii (587, 906) care consideră această entitate ca artificială. Deși în această categorie au fost incluse un număr important de cazuri (125, 562, 760, 1182, 1234, 1620, 1684), sfera ei poate fi restrînsă printr-o investigație minuțioasă care poate evidenția uneori o hiperlactatemie secundară unui accident vascular cerebral (461), a unei anomalii metabolice mitocondriale ignorate (1566), a unor tulburări hepatice (necroze, steatonecroze, ciroze, neoplasme) pe care Larcan (906) le găsește frecvent în simptomatologia multora din acidozele lactice comunicate în literatură ca esențiale (562, 1235, 1236, 1620, 1684).

9. Acidozele lactice diabetice

Frecvența deosebită a acidozei lactice în diabet este un fapt bine stabilit în prezent (79, 97, 103, 382, 587, 774, 907, 1092, 1232, 1482, 1527). Acest lucru nu este surprinzător, întrucît terenul dismetabolic specific diabetului zaharat creează o vulnerabilitate deosebită față de agresiunile, care și în această situație reprezintă practic totdeauna cauze declanșante. Această vulnerabilitate nu se exprimă printr-o creștere evidentă a lactatului, valorile întîlnite la diabeticii echilibrați fiind normale sau la limita superioară a normalului (53, 193, 407, 409, 411, 1025, 1094, 1287, 1620). La diabeticii tratați cu insulină și în special cu biguanide, tendința lactaților către valori crescute este evidentă (103, 1025, 1094, 1100). Totuși apariția „spontană" a acidozei lactice la un diabetic, deși raportată (37, 411, 1182, 1297, 1620), pare a fi mai curînd secundară uneia dintre multiplele cauze declanșante care pot fi incriminate. Varietatea acestora face dificilă gruparea lor, care în mare măsură este artificială.

Acidoza lactică produsă de fenformin constituie individualitatea cea mai evidentă la diabetici. Semnalată de Walker și Linton în 1960 (1673), ea a fost comunicată apoi de numeroși autori (78, 82, 88, 97, 103, 164, 182, 187, 343, 408, 411, 496, 555, 603, 621, 640, 801, 817, 1001, 1038, 1039, 1089, 1105, 1247, 1248, 1619, 1620, 1685, 1782) și a făcut în ultima vreme obiectul unor analize amănunțite (200, 907, 1072). *Metforminul* (o altă biguanidă) a fost, de asemenea, implicat în apariția unor acidoze lactice diabetice (35, 81, 103, 121, 172, 175, 200, 693, 896, 907, 1106, 1246, 1247, 1359) . Se știe în prezent că lactatul crește semnificativ după tratamentul cu fenformin (103, 193, 409, 641, 719, 1037, 1094). Valorile individuale foarte diferite ale lactatului, apărute după doze comparabile de fenformin, sugerează existența unei sensibilități individuale (409). Indiferent de sensibilitate însă, dozele foarte mari induc acidoza lactică mult mai frecvent (230, 395, 1181, 1554, 1770). Asocierea tratamentului cu fenformin cu o altă cauză recunoscută de creștere a incidenței acidozei lactice, ca intoxicația alcoolică (392, 621, 787, 802, 907, 908, 1620), afecțiunile neoplazice (103), perfuziile cu fructoză (176, 409), insuficiențele hepatice (81, 103, 802, 1770) sau unele insuficiențe renale (81, 395, 1297, 1376), cunoscute a crește concentrația fenforminului în sînge (79, 366), explică frecvența acidozelor lactice apărute în aceste situații. Dealtfel, dată fiind frecvența deosebită a hepatopatiei la diabetici (1101), nu este de mirare că leziunile hepatice au fost întîlnite aproape constant la bolnavii cu acidoză lactică (907, 1237, 1620, 1684).

Mecanismul hipoglicemiant al fenforminului este discutabil (785, 907, 1418). Se apreciază că el scade absorbția intestinală a glucozei (311), crește captarea sa celulară și, mai ales, inhibă neoglucogeneza hepatică (46, 656, 1082, 1217, 1418, 1611). Sediul acțiunii pare a fi mitocondria (1419) la nivelul lanțului transportorului de electroni. Neoglucogeneza pornind de la aminoacizi (1082) sau de la acid piruvic (785) este scăzută. În plus a fost incriminată și o blocare a glicolizei aerobe cu exacerbarea celei anaerobe și creșterea raportului $NADH_2/NAD$ (542, 1449). Metforminul pare a acționa printr-un mecanism asemănător (200).

Acidozele lactice diabetice secundare unor cauze declanșante variate au fost în mod greșit interpretate uneori ca acidoze lactice diabetice „spontane". Circumstanțele declanșante sînt variate: hemoragie digestivă (103, 1685),

infarct miocardic (182, 1285), şoc cardiogen (1620), miocardită virală (774, 1092), embolie pulmonară (103), pneumopatii (79, 103), intervenţii chirurgicale (81, 421), anestezie (1335), colaps (621), intoxicaţie alcoolică (787), intoxicaţie cu oxid de carbon (1684), cură de slăbire (373), afecţiuni neoplazice (103), perfuzii cu fructoză (176, 409). Şi în aceste cazuri prezenţa complicaţiilor hepatice, renale, ischemice sau de altă natură a fost practic constantă

Relaţia acidozei lactice cu cetoacidozele este controversată. În cele mai multe cetoacidoze, lactatemia este normală (758, 1533). Într-un procent variabil de cazuri însă aceasta este crescută (171, 1248, 1261, 1684). Deşi trecerea dintr-o cetoacidoză într-o acidoză lactică este rară (872, 906, 1684), o lactatemie crescută la un bolnav cu cetoacidoză indică de obicei un prognostic mai grav (24, 774). Mecanismul creşterii lactaţilor în cetoacidozele diabetice nu se cunoaşte cu precizie. Tratamentul cu bicarbonat, capabil să producă o hipoxie tisulară prin devierea la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, poate fi uneori incriminată (158, 159, 160, 162, 1061, 1097). Tulburările hemodinamice asociate pot interveni în cazurile evoluînd cu hipotensiune. Scăderea toleranţei la lactaţi înregistrată la bolnavii cu cetoacidoză (1423) trădează vulnerabilitatea mai mare a diabeticilor pentru acidoza lactică.

Relaţia acidozei lactice cu coma hipoglicemică a fost semnalată în cîteva rînduri (1069, 1089, 1236, 1286), fără a-i cunoaşte substratul. Se ştie numai că lactatemia prezintă o tendinţă de creştere în diabetul dezechilibrat cu tendinţă la hipoglicemie (1286). Amintim, de asemenea, că postul complet care poate ocaziona apariţia unei acidoze lactice (172, 201, 373, 800) se însoţeşte frecvent cu hipoglicemie.

10. Tabloul clinic al acidozei lactice

Cel puţin aparent, în multe cazuri, debutul bolii este brutal, tabloul clinic instalîndu-se în cîteva ore. În acidoza lactică produsă de fenformin, unii autori (82, 1092, 1105) descriu o fază premonitorie manifestată prin crampe musculare, astenie marcată, dureri abdominale sau toracice, opresiune precordială, polipnee. Simptomele apar cu cîteva zile înainte de descoperirea acidozei. În aceste cazuri, întreruperea tratamentului cu fenformin duce la ameliorarea clinică şi biologică.

În acidoza lactică constituită starea de cunoştinţă variază de la simpla obnubilare (în aproximativ 20% din cazuri) pînă la coma profundă cu pierderea totală a cunoştinţei (80% din cazuri). Cînd acidoza lactică nu a fost declanşată de un accident vascular cerebral, semnele clinice de localizare nervoasă lipsesc (906).

În cele mai multe cazuri există un grad mai mare sau mai mic de deshidratare, extracelulară sau mixtă (906, 1092). Aceasta explică frecvenţa mare a oligoanuriei (în mai mult de 50% din cazuri) şi a tendinţei la colaps (82, 906, 1097), însoţit uneori de bradicardie (82). Hipotermia poate fi întîlnită uneori (906, 1092). Respiraţia bolnavilor poate îmbrăca cele mai variate forme: rapidă şi superficială, rapidă şi amplă, putînd fi confundată uneori cu respiraţia Kussmaul din cetoacidoză. Mirosul de acetonă al expirului însă lipseşte (1097).

Pe lîngă semnele clinice care ţin de acidoza lactică propriu-zisă, trebuie avute în vedere simptomele care ţin de factorul etiologic declanşant (infarct miocardic, pneumonie, pielonefrită etc.).

11. Tabloul biologic al acidozei lactice

Diagnosticul acidozei lactice este un diagnostic biologic. Întrucît cel mai ades ea se confundă cu cetoacidoza diabetică, datele de laborator vor trebui, într-o primă etapă, să excludă acest diagnostic.

Îndepărtează diagnosticul de comă diabetică absenţa corpilor cetonici (sau reacţia lor slab pozitivă), absenţa glicozuriei şi valorile puţin crescute ale glicemiei (81,82, 103, 906, 1031). La diabetici, însă, glicemia poate fi crescută, uneori, la valori mari (1092).

Existenţa unei acidoze lactice devine *probabilă* în momentul în care o acidoză marcată (*p*H în jur de 7,0) se asociază cu prezenţa unei „găuri anionice" inexplicabile (906, 987, 1092, 1597). Aceasta se calculează după formula: $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^- + proteinat^-)$. Valoarea proteinelor se consideră a fi de 16 mEq/l. În mod normal, suma cationilor este egală cu cea a anionilor. În acidoza lactică (ca dealtfel şi în celelalte acidoze metabolice) suma anionilor devine inferioară sumei cationilor, întrucît HCO_3^- este folosit pentru tamponarea acidului respectiv. „Gaura anionică" poate atinge în acidoza lactică valori care depăşesc 40 mEq/l (103, 1092).

Afirmă cu certitudine existenţa unei acidoze lactice dozarea lactatului şi piruvatului sanguin. Lactatul prezintă de obicei valori mai mari de 5 mEq/l, depăşind uneori 30 (906) sau chiar 40 mEq/l (103). Dozările enzimatice arată că de cele mai multe ori creşterea piruvatului este şi ea importantă, astfel încît raportul lactat/piruvat poate fi normal sau numai uşor crescut (587, 907, 1092). În unele cazuri însă, el poate depăşi cifra de 80 (1031).

Electroliţii plasmatici nu au un comportament particular. Sodiul şi clorul pot fi scăzuţi, în timp ce potasiul poate fi crescut (82, 543, 1092). Sodiul crescut poate imprima acidozei lactice un caracter hiperosmolar. Ureea sanguină poate atinge 2 g/l (1092).

Alte modificări biologice care sugerează şi substratul biochimic al acidozei lactice includ: creşterea glicerolului (81, 200) şi a alaninei (120, 1031), principalele substraturi ale gluconeogenezei, care se presupune a fi blocată (200), deşi hormonii gluconeogenetici (cortizonul, insulina, STH-ul) sînt normali sau crescuţi (81, 200). Acelaşi mecanism patogenetic este sugerat şi de creşterea raportului alanină/piruvat de la valorile normale de 3,3 la valori ce pot depăşi 10 (200). Aceste tulburări susţin ideea blocării neoglucogenezei (82), explicînd şi frecvenţa mare a cazurilor evoluînd cu hipoglicemie.

Cetonemia plasmatică poate fi moderat crescută (82, 558, 907), în special pe seama β-hidroxibutiratului (acetoacetatul rămîne de obicei puţin peste valoarea normală), reflectînd starea potenţialului redox intramitocondrial care creşte, ca şi raportul lactat/piruvat (12). Ea s-ar datora glicolizei crescute şi în special derivării metabolismului acetil-coenzimei-A, de la calea blocată a oxidării în ciclul lui Krebs către formarea de corpi cetonici (82).

Tendința către acidoză lactică poate fi apreciată prin calculul raportului molar glucoză/lactat, ambele exprimate în μMol/l (1100b). Un raport situat sub 5 indică iminența acidozei lactice aceasta fiind afirmată prin scăderea raportului sub 3.

12. Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția favorabilă a acidozei lactice este posibilă în cîteva circumstanțe: creșterea lactatului care să nu depășească 10—15 mEq/l (907); precocitatea aplicării tratamentului (987, 1078); reversibilitatea spontană sau prin tratament a cauzei declanșante (907). Trebuie menționat că odată ajunsă în stadiul de acidoză lactică bine constituită, cu valori mari ale lactatului, calea de reîntoarcere a acestuia către piruvat și apoi utilizare este definitiv blocată. Aceasta explică prognosticul nefavorabil înregistrat în aproape toate statisticile publicate. Gravitatea deosebită a acidozei lactice se datorește asocierii, la un individ deja tarat organic, a unei agresiuni acute (toxice, infecțioase, hipoxice), a acidozei marcate cu influență negativă asupra funcției cardiace și a tonusului vascular, a hiperosmolarității diselectrolitice, a colapsului ireversibil asociat cu insuficiență miocardică sau tulburări de ritm cardiac (1092, 1591, 1701, 1722). Coagulopatia de consum întîlnită în multe cazuri poate să preceadă instalarea acidozei lactice sau mai frecvent să reprezinte complicația ei terminală (890, 907, 1613).

Urmărirea evoluției bolnavilor cu acidoză lactică este fundamentală. Pe lîngă indicatorii clinici care trebuie urmăriți continuu (tensiune arterială, puls, respirație, stare de cunoștință, diureză), parametrii biologici trebuie evaluați în dinamică, datorită variațiilor mari care pot surveni pe parcursul numai al cîtorva ore.

13. Tratamentul acidozei lactice

Tratamentul *etiologic* ar trebui să vizeze nu numai înlăturarea cauzei declanșante a hiperproducției de acid lactic, dar și fondul dismetabolic pe care acesta apare, de cele mai multe ori în cadrul unei afecțiuni cronice (diabet zaharat, ciroză hepatică, enzimopatii etc.). Evident, acest lucru nu este posibil în prezent. Întrucît la diabetici de multe ori factorul declanșant este tratamentul cu fenformin, el va fi evitat la bolnavii prezentînd concomitent o hepatopatie sau o insuficiență renală, situații în care fenforminemia poate crește uneori peste limitele tolerabilității individuale (82). Consumul de alcool, un alt factor concurent în inducerea hiperlactacidemiei, va fi contraindicat. Dozarea lactatului după cîteva zile de la introducerea în tratament a fenforminului este necesară. Creșterea lactatului peste 2 mEq/l, sau un raport molar glucoză/lactat < 4, necesită oprirea tratamentului (1100b).

Tratamentul *patogenetic* ar trebui să corecteze secvența metabolică alterată: producția crescută de lactat sau utilizarea lui insuficientă. Modelul reușit al unui astfel de tratament este administrarea de insulină în cetoacidoză diabetică. Insuficienta cunoaștere a mecanismului intim de producere a acidozei lactice explică efectele minime ale tratamentelor considerate a fi pato-

genetice. Astfel, folosirea *albastrului de metil* (5 mg/kg corp) propus pe considerentul teoretic al modificării potențialului redox al coenzimelor și al regenerării de NAD (760, 1618), administrarea așa-zisului tratament *enzimatic* (NAD + acid tiocianic + cocarboxilază + coenzimă A), utilizarea *citocromului C* (activator teoretic al lanțului respirator, etapă finală a proceselor energetice) nu s-au dovedit a avea o valoare certă (103, 742, 906, 1182).

Interceptarea producției de lactat poate fi uneori făcută prin administrare de *bioxid de carbon* 5%. Ea vizează diminuarea hipocapniei consecutive hiperventilației (485), cunoscută a bloca ciclul malat-oxalacetat și piruvat-malat (906). Se știe că hiperlactatemia nu apare în insuficiența respiratorie decît la bolnavii prezentînd hipocapnie (966). Dacă indivizii cu hiperventilație respiră aer îmbogățit cu CO_2 , creșterea lactatului înregistrată în astfel de situații nu mai apare (760). Așa se explică scăderile lactatului înregistrate în tratamentul acidozei lactice prin administrare de CO_2, este drept, doar în unele cazuri și uneori numai tranzitoriu (439, 964).

Oxigenoterapia este indispensabilă în cazurile în care există hipoxemie ($pO_2 <$ de 50 mmHg), dar corecția este dificilă. Cînd se realizează, beneficiul este cert (187, 987). Cînd ventilația este asistată riscul hiperventilației și hipocapniei trebuie avut totdeauna în vedere (906).

Administrarea de *glucoză și insulină* (203, 558, 802) asigură teoretic materialele necesare activării arderilor în ciclul Krebs.

Incriminarea insulinei în creșterea producției de lactat (1612) nu a fost confirmată (203, 418). Chiar dacă utilizarea ei nu a avut totdeauna un beneficiu evident, în nici un caz nu poate fi considerată ca influențînd negativ producția de lactat (203, 418, 800, 906, 980, 1069, 1078, 1565). În plus, cu siguranță poate evita acidoza suplimentară legată de lipoliza crescută și hiperproducția de β-hidroxibutirat (418, 588, 1031) cunoscută a fi crescută în acidoza lactică (82). Folosirea glucozei și corectarea sau subcorectarea cu insulină sînt necesare (543, 1621), cu atît mai mult cu cît deseori glicemia este mică (609).

Tratamentul *simptomatic* vizează corectarea acidozei și combaterea colapsului. În absența unui mijloc terapeutic prin care să se stimuleze metabolizarea lactatului produs în exces (ceea ce ar echivala cu o scădere a concentrației ionilor H^+ și diminuarea acidemiei) toți autorii insistă asupra necesității refacerii bazelor tampon ale organismului folosind cantități mari de soluții alcaline (82, 603, 774, 906, 987, 1001, 1078, 1092). În acest scop, se pot folosi ca anion metabolizabil bicarbonatul, carbonatul sau acetatul de sodiu (80, 572, 597, 907, 1092). Pot fi folosite (în raport cu Na^+ și osmolaritatea plasmatică) soluțiile hipertone, izotone sau hipotone (587, 1092). Soluția THAM poate fi utilă în cazurile evoluînd cu hipernatremie. Lactatul de sodiu, recomandat de unii autori (425, 1298, 1624), este contraindicat de majoritatea cercetătorilor (82, 377, 572, 587, 907, 987, 1001, 1092, 1182, 1684). Datorită rezistenței mari a acidozei lactice, cantitățile de $NaHCO_3$ ce trebuie administrate sînt mari (2—3 l de soluție izotonă în 24 h), ritmul fiind mai rapid la începutul tratamentului (572). Aprecierea cantității de bicarbonat necesar a fi administrată este dificilă. Spațiul de difuziune al bicarbonatului (apreciat la cca 40—50% din greutatea corpului) poate fi un indiciu (987). În unele cazuri însă cantitatea calculată ținînd seama de spațiul de difuziune poate fi insuficientă pentru corectarea acidozei, în timp ce în altele poate induce o alcaloză metabolică post-

terapeutică (1092, 1105). În plus, cînd sînt necesare cantități mari, supraîncărcarea volemică poate ridica probleme serioase în cazurile în care diureza este insuficientă. În această situație forțarea diurezei folosind doze mari de furosemid poate fi utilă (82). În absența unui răspuns diuretic satisfăcător, singura metodă disponibilă prin care să se realizeze concomitent o alcalinizare eficientă fără pericolul hiperhidratării este *dializa extrarenală* (82, 907, 1078, 1092). Ea permite în același timp înlăturarea lactatului în exces, precum și eliminarea fenforminului acumulat. *Dializa peritoneală* (cu un clearance al lactatului de 10—75 ml/min) a permis obținerea unor succese experimentale (79, 81, 1108, 1472) și clinice (97, 103, 695, 808, 1078). Lichidul de dializă trebuie să fie lipsit de lactat, înlocuit prin alt anion metabolizabil, ca bicarbonatul sau acetatul (79, 907, 1092). *Hemodializa* (clearance al lactatului de 14 ml/min) a fost folosită mai ales la bolnavii tratați cu fenformin (200, 229, 496, 929, 1078, 1706) sau în atingerea hepatorenală concomitentă (354).

Combaterea colapsului va fi făcută printr-o hidratare corespunzătoare, utilizînd la nevoie soluții macromoleculare (1092), folosirea de hemisuccinat de hidrocortizon în doze mari, care în plus are un efect neoglucogenetic, și, cu prudență, substanțe vasoconstrictoare. Alfamimeticele (de tip noradrenalinal) vor fi evitate datorită vasoconstricției, creșterii rezistenței vasculare periferice și agravării acidozei lactice (370, 1092). Se preconizează alfaliticele care scad rezistența vasculară periferică și betamimeticele care cresc debitul cardiac fără a crește rezistența vasculară periferică și chiar scad rezistența vasculară intrahepatică și renală (907). S-a propus asocierea betamimeticelor cu betaliticele, ultimele anulînd efectul tahicardizant al betamimeticelor (70, 107). Recent, Taradash și Jacobson (1581) atribuie rezultatul favorabil obținut la un bolnav cu acidoză lactică efectului vasodilatator realizat prin administrarea de nitroprusiat.

Recent, Relman (1344 a) atrage atenția asupra unei comunicări făcute de Stacpoole și col. (1532 a) privind efectul hipoglicemiant și de scădere a lactatului plasmatic al *dicloracetatului*, substanță care acționează prin activarea piruvat-dehidrogenazei, enzimă responsabilă de promovarea oxidării piruvatului. Așteptăm ca utilizarea clinică a acestei substanțe (bine justificată teoretic) să confirme rezultatele experimentale comunicate de autori.

14

Acidoza metabolică din insuficiența renală cronică

1. Introducere

Rinichiul este principalul organ de reglare a echilibrului acidobazic, fiind practic singura cale de eliminare a acizilor nevolatili (numiți și acizi ficși) care nu pot fi eliminați pe cale pulmonară.

Este bine cunoscut în prezent faptul că din metabolismul intermediar al unui individ adult, aflat pe o dietă obișnuită, iau naștere zilnic aproximativ 60 mEq ioni H^+, în mare parte rezultați din disocierea acizilor puternici (acidul sulfuric, acidul fosforic) a căror tamponare este obligatorie pentru prevenirea modificărilor importante ale *p*H-ului extracelular. Cei 60 mEq ioni H^+ vor fi deci preluați de 60 mEq substanțe tampon din spațiul extracelular, formă sub care vor fi transportați la rinichi. Aceste substanțe tampon (reprezentate în special de bicarbonatul plasmatic) astfel „consumate" vor fi recuperate la nivelul rinichiului, unde pentru fiecare ion H^+ eliminat (împreună cu tampoanele urinare, reprezentate în special de fosfat și NH_4^+) se regenerează un ion HCO_3^-, refăcînd astfel principalul sistem tampon extracelular. Acest proces de eliminare renală a ionilor H^+ presupune o funcție normală atît glomerulară (o filtrare bună a substanțelor tampon cu care se elimină ioni H^+), cît și tubulară (secreția de NH_4^+, a doua formă principală de eliminare urinară a ionilor H^+).

Acidoza renală, consecință a scăderii numărului de nefroni funcționali și posibil a unei funcții parțial alterate a nefronilor restanți, poate fi definită ca procesul de acumulare în sistemele tampon ale organismului a ionilor H^+, ca urmare a eliminării lor insuficiente prin rinichi.

Acidoza metabolică din insuficiența renală cronică, dată de orice afecțiune care duce la scoaterea progresivă din funcție a nefronilor, trebuie distinsă de *acidoza tubulară renală*, consecință a alterării specifice a mecanismului tubular de acidifiere urinară.

În afara acidozei metabolice, în insuficiența renală cronică mai pot fi întîlnite și alte tulburări ale echilibrului acidobazic, ca acidoza respiratorie (asociată de obicei cu acidoza metabolică) și alcaloza respiratorie (1207). Alcaloza metabolică se întîlnește numai după un tratament intempestiv cu alcaline (1118) sau, mai rar, după vărsături cantitativ importante (1101, 1704).

2. Frecvență

Acidoza metabolică poate apărea în orice insuficiență renală cronică produsă de nefropatiile difuze (glomerulonefrite, pielonefrite, glomeruloscleroză diabetică, nefroangioscleroză etc.) care duc la scoaterea din funcție a mai mult de 50% din populația nefronilor.

Frecvența reală a acidozei metabolice din insuficiența renală cronică este dificil de stabilit, întrucît de obicei ea devine evidentă atunci cînd funcția renală a fost profund alterată. Dealtfel, în diferitele studii efectuate, frecvența acidozei se referă la bolnavi cu grade variabile de insuficiență renală, astfel încît, evident, și frecvența tulburărilor acidobazice va fi diferită. Pande și col. (1208), de exemplu, studiind 150 de insuficiențe renale cronice, întîlnesc o acidoză metabolică la 70% din cazuri, 24% dintre acestea fiind acidoze metabolice compensate (pH 7,36—7,45, $pCO_2 < 36$ mmHg). Trebuie menționat însă că în insuficiența renală cronică ușoară sau moderată, în care *clearance*-ul la creatinină depășește 50 ml/min, acidoza metabolică se întîlnește rareori (476, 478, 730, 1338, 1407); cînd insuficiența renală este avansată, cu clearance-ul la creatinină sub 20 ml/min, acidoza metabolică renală se întîlnește practic în toate cazurile (476, 478, 850, 1118, 1762).

Studiul echilibrului acidobazic efectuat de noi în 66 cazuri de insuficiențe renale cronice de diferite etiologii (glomeruloscleroză diabetică 32 cazuri, glomerulonefrită cronică 18 cazuri și pielonefrită cronică 16 cazuri) ne-a indicat prezența acidozei metabolice în 68,1% din cazuri. Frecvența acidozei pare a fi mai mare în insuficiența renală din pielonefrita cronică (81,3%) decît în cea din glomerulonefrită cronică (72,3%) și în special decît în cea din glomeruloscleroza diabetică (59,4% din cazuri). Frecvența mai mică a acidozei metabolice în insuficiența renală cronică din glomeruloscleroza diabetică, aparent paradoxală la acești bolnavi la care de-a lungul evoluției bolii au existat cu siguranță numeroase episoade de acidocetoză, poate fi explicată prin posibila adaptare a rinichiului acestor bolnavi la o încărcare acidă suplimentară în timpul decompensărilor acidocetozice (tabelul LVI).

Gradul acidozei este variabil și de obicei paralel cu gradul insuficienței renale. Se poate remarca, totuși, că spre deosebire de acidozele metabolice apărute prin creșterea producției acide, ca cetoacidoza diabetică și acidoza lactică, valori ale pH-ului sanguin sub 7,20 sînt mult mai rar întîlnite. Din cele 66 de cazuri studiate, înscrise în

TABELUL LVI

Frecvența acidozei metabolice din insuficiența renală cronică de diferite eticlogii

Eticlogia insuficienței renale cronice	Nr. cazuri	Bolnavi cu acidoză	Echilibru acidobazic normal
— Glomerulosclerozâ diabetică	32	19 (59,4%)	6(18,7%)
— Glomerulonefrită cronică	18	13 (72,3%)	4 (22,2%)
— Pielonefrită cronică	16	13 (81,3%)	3 (18,7%)
Total:	66	45 (68,1%)	13 (31,9%)

tabelele LVII, LVIII și LIX, un *p*H ⩽ 7,10 a fost întîlnit de noi numai în 5 cazuri, deși numărul bolnavilor cu clearance-ul la creatinină < 50 ml/min a fost de 41 iar sub 20 ml/min de 15 (771).

TABELUL LVII

Parametrii biologici ai bolnavilor cu insuficiență renală cronică prin glomeruloscleroză diabetică

Nr. crt.	Sex	Vîrstă	*p*H	CO_2 total, în mEq/l	Uree sanguină în mg/100 ml	Clearance-ul creatinină, în ml/min
1.	F	31	7,38	27	36	95
2.	M	36	7,37	26	41	70
3.	M	34	7,42	30	34	78
4.	F	41	7,40	23	35	58
5.	F	52	7,30	19	78	26
6.	M	54	7,31	20	73	31
7.	F	49	7,29	21	74	26
8.	F	68	7,27	17	60	30
9.	M	61	7,37	27	54	69
10.	F	54	7,35	24	58	48
11.	M	37	7,36	24	101	36
12.	F	47	7,37	21	86	60
13.	M	41	7,24	16	131	23
14.	F	40	7,02	7	185	12
15.	F	36	7,22	17	102	16
16.	M	29	7,29	18	92	32
17.	F	46	7,32	24	87	41
18.	M	36	7,29	15	131	30
19.	M	36	7,30	18	204	26
20.	F	51	7,37	17	76	54
21.	M	47	7,42	28	64	59
22.	F	56	7,23	14	112	26
23.	M	48	7,45	27	28	114
24.	F	61	7,37	24	88	78
25.	M	54	7,36	23	57	82
26.	F	67	7,35	24	80	61
27.	M	62	7,38	22	85	58
28.	F	44	7,33	18	128	24
29.	M	53	7,26	12	72	31
30.	F	47	7,29	13	251	19
31.	M	46	7,10	14	246	21
32.	M	41	7,16	12	211	18

TABELUL LVIII

Parametrii biologici ai bolnavilor cu insuficiență renală cronică prin glomerulonefrită cronică

Nr. crt.	N.P.	Vîrstă	Sex	*p*H	CO_2 total, în mEq/l	Uree sanguină, în mg/100ml	Clearance-ul creatinină, în ml/min
1.	N.J.	24	M	7,22	8	313	16
2.	N.J.	24	M	7,05	—	380	8
3.	PI	34	F	7,31	17	245	24
4.	RI	46	M	7,27	15	178	10
5.	MM	29	M	7,36	21	159	25

TABELUL LVIII (continuare)

Nr. crt.	N.P.	Vîrstă	Sex	pH	CO_2 total, în mEq/l	Uree sanguină, în mg/100 ml	Clearance-ul creatinină, în ml/min
6.	TI	24	F	7,35	22	121	50
7.	CD	34	M	7,30	16	186	30
8.	FC	52	M	7,34	20	96	42
9.	DC	18	M	7,24	14	325	11
10.	AL	65	F	7,18	10	246	14
11.	PL	32	M	7,27	13	323	16
12.	FG	36	F	7,41	27	56	82
13.	HC	42	M	7,42	27	54	86
14.	LM	54	M	7,38	26	38	98
15.	VM	36	F	7,39	26	40	102
16.	NM	41	M	7,10	11	189	22
17.	CD	61	F	7,06	8	238	18
18.	HL	34	M	7,16	12	196	20

TABELUL LIX

Parametrii biologici ai bolnavilor cu insuficiență renală cronică prin pielonefrită cronică

Nr. crt.	N.P.	Vîrstă	Sex	pH	CO_2 total, în mEq/l	Uree sanguină, în mg/100 ml	Clearance-ul creatinină, în ml/min
1.	FC	36	F	7,28	11	313	14
2.	TI	41	M	7,21	14	165	18
3.	PN	47	F	7,22	11	162	31
4.	CG	31	M	7,11	9	238	16
5.	TI	46	F	7,21	8	192	28
6.	FC	52	F	7,33	16	64	64
7.	PN	64	M	7,25	16	285	18
8.	FL	62	F	7,38	27	50	88
9.	CD	41	F	7,34	25	54	72
10.	RL	47	F	7,33	24	61	92
11.	FC	41	F	7,32	22	50	102
12.	HC	62	F	7,39	27	42	112
13.	ML	64	F	7,42	26	36	120
14.	VS	51	F	7,16	12	126	30
15.	LM	48	F	7,17	14	139	40
16.	FL	56	M	7,02	10	242	22

În cazuistica noastră, relația dintre scăderea filtratului glomerular apreciat prin clearance-ul la creatinină și pH-ul sanguin a fost evidentă în toate cazurile de insuficiență renală cronică indiferent de etiologie (fig. 91). Un comportament oarecum particular s-a înregistrat în cazurile de pielonefrită cronică. Valoarea medie a pH-ului întîlnit la bolnavii cu clearance-ul la creatinină între 20 și 50 ml/min a fost mai mic (7,15) decît pH-ul bolnavilor cu clearance-ul la creatinină sub 20 ml/min (de 7,21) (tabelul LX).

TABELUL LVIII (continuare)

Nr. crt.	N.P.	Vîrstă	Sex	*p*H	CO_2 total, în mEq/l	Uree sanguină, în mg/100 ml	Clearance-ul creatinină, în ml/min
6.	TI	24	F	7,35	22	121	50
7.	CD	34	M	7,30	16	186	30
8.	FC	52	M	7,34	20	96	42
9.	DC	18	M	7,24	14	325	11
10.	AL	65	F	7,18	10	246	14
11.	PL	32	M	7,27	13	323	16
12.	FG	36	F	7,41	27	56	82
13.	HC	42	M	7,42	27	54	86
14.	LM	54	M	7,38	26	38	98
15.	VM	36	F	7,39	26	40	102
16.	NM	41	M	7,10	11	189	22
17.	CD	61	F	7,06	8	238	18
18.	HL	34	M	7,16	12	196	20

TABELUL LIX

Parametrii biologici ai bolnavilor cu insuficiență renală cronică prin pielonefrită cronică

Nr. crt.	N.P.	Vîrstă	Sex	*p*H	CO_2 total, în mEq/l	Uree sanguină, în mg/100 ml	Clearance-ul creatinină, în ml/min
1.	FC	36	F	7,28	11	313	14
2.	TI	41	M	7,21	14	165	18
3.	PN	47	F	7,22	11	162	31
4.	CG	31	M	7,11	9	238	16
5.	TI	46	F	7,21	8	192	28
6.	FC	52	F	7,33	16	64	64
7.	PN	64	M	7,25	16	285	18
8.	FL	62	F	7,38	27	50	88
9.	CD	41	F	7,34	25	54	72
10.	RL	47	F	7,33	24	61	92
11.	FC	41	F	7,32	22	50	102
12.	HC	62	F	7,39	27	42	112
13.	ML	64	F	7,42	26	36	120
14.	VS	51	F	7,16	12	126	30
15.	LM	48	F	7,17	14	139	40
16.	FL	56	M	7,02	10	242	22

În cazuistica noastră, relația dintre scăderea filtratului glomerular apreciat prin clearance-ul la creatinină și *p*H-ul sanguin a fost evidentă în toate cazurile de insuficiență renală cronică indiferent de etiologie (fig. 91). Un comportament oarecum particular s-a înregistrat în cazurile de pielonefrită cronică. Valoarea medie a *p*H-ului întîlnit la bolnavii cu clearance-ul la creatinină între 20 și 50 ml/min a fost mai mic (7,15) decît *p*H-ul bolnavilor cu clearance-ul la creatinină sub 20 ml/min (de 7,21) (tabelul LX).

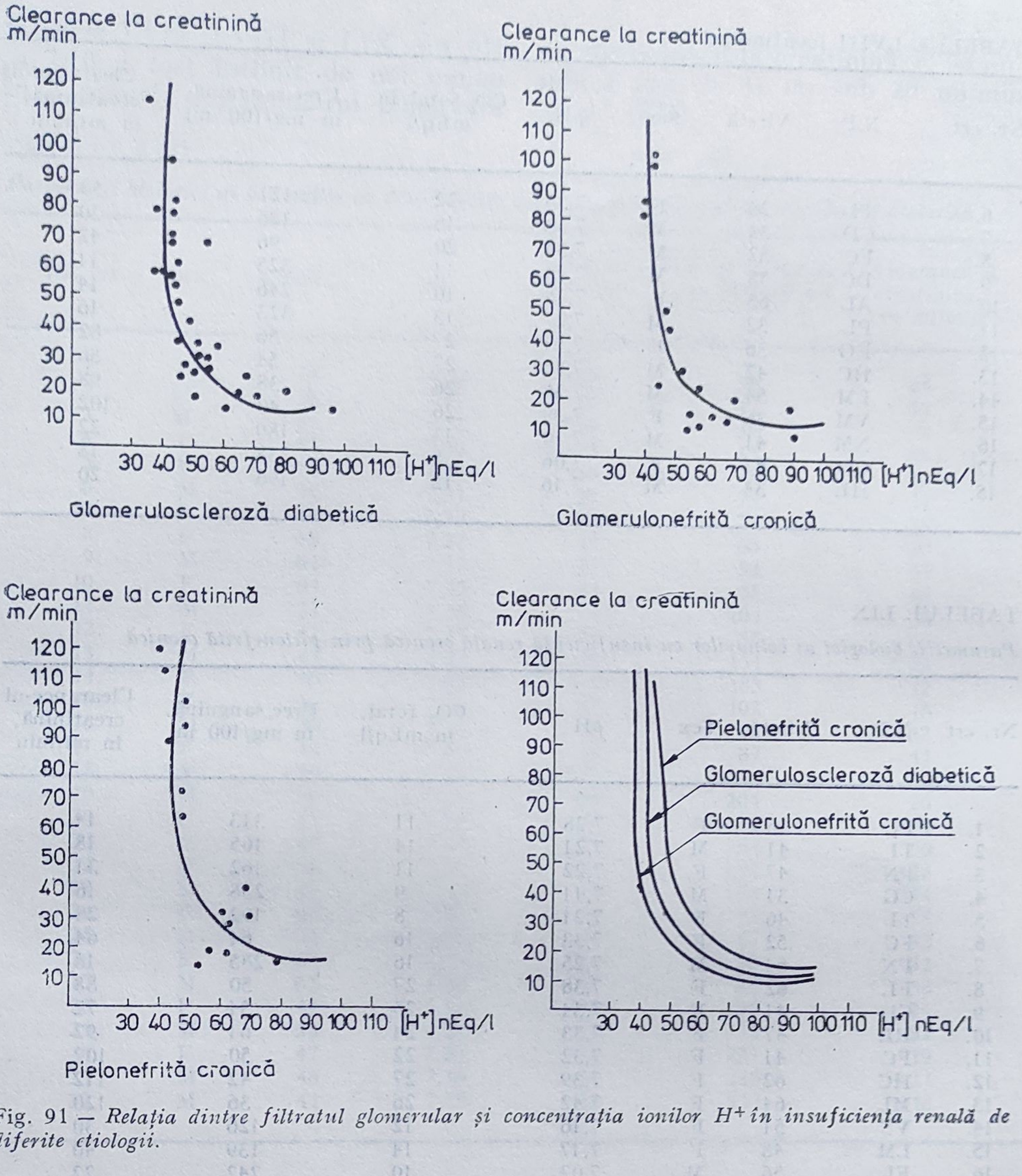


Fig. 91 — *Relația dintre filtratul glomerular și concentrația ionilor H^+ în insuficiența renală de diferite etiologii.*

După cum am remarcat și noi, o oarecare tendință de scădere mai marcată a *p*H-ului sanguin, la bolnavii cu pielonefrită, a fost constatată și de alți autori (912, 1118), fără însă ca această diferență să fie semnificativă. Media *p*H-ului înregistrat de noi în cele 16 cazuri de pielonefrită cronică a fost de 7,26, valoare identică cu cea întîlnită în cazurile de glomerulonefrită cronică, dar mai mică decît cea întîlnită în glomeruloscleroza diabetică (care a fost de 7,31). Tendința către acidoză mai evidentă la bolnavii cu pielonefrită cronică pare a fi în legătură cu alterările tubulare mai frecvent întîlnite în această afecțiune (736, 850, 861, 1118).

TABELUL LX

Valorile medii ale pH-ului bolnavilor cu diferite forme de insuficiență renală cronică în raport cu filtratul glomerular apreciat prin clearance-ul la creatinină

Valcarea clearance-ului	GSD[1]	GNC[2]	PNC[3]
> 50 ml/min	7,38	7,40	7,36
20—50 ml/min	7,28	7,27	7,15
< 20 ml/min	7,17	7,18	7,21
5—120 ml/min	7,31	7,26	7,26

1. glomerulosclerozâ diabetică.
2. glomerulonefrită cronică.
3. piclonefrită cronică.

3. Manifestările clinice

Încercările făcute de a stabili o relație între anumite manifestări clinice și acidoza metabolică din insuficiența renală cronică (1118, 1407) au dus la concluzia absenței unei relații evidente între ele. Conform observațiilor noastre, analiza simptomatologiei clinice trebuie făcută luînd în considerație trei grupe de simptome:

— cele care țin de afecțiunea de bază (dureri lombare, polakiurie, disurie etc.);

— cele care țin de insuficiența renală cronică: poliurie, fibrilații musculare, tulburări de cunoștință etc. Nici unul din acestea nu a fost găsit ca avînd o relație cu tulburările echilibrului acidobazic. Dealtfel, *p*H-ul sanguin, prin el însuși, nu pare a modifica evident starea de cunoștință. Un *p*H sub 7,0 a fost deseori întîlnit la bolnavii cu cetoacidoză diabetică și cu starea de cunoștință păstrată;

— cele care țin de acidoză, în special respirația de tip Kussmaul, întîlnită aproape întotdeauna cînd *p*H-ul scade sub 7,30—7,20 iar CO_2-ul total sub 10—15 mEq/l. Faptul că este mai puțin bine exprimată decît în cetoacidoza diabetică de intensitate comparabilă este pusă de Möller (1118) pe seama frecvenței mai mari a complicațiilor pulmonare întîlnite în insuficiența renală severă.

Tot de acidoză ține și hiperpotasemia, consecință a ieșirii K^+ din celulă în spațiul extracelular. Evident, în stadiul final al insuficienței renale cronice, hiperpotasemia se datorește în parte și scăderii eliminării urinare a acestui cation.

Originea renală a acidozei metabolice este presupusă atunci cînd pe baza datelor clinice și biologice se exclude cetoacidoza diabetică, acidoza lactică sau intoxicația cu substanțe acide. Creșterea ureei, creatininei și acidului uric în plasmă, precum și indicii de alterare a funcției renale (scăderea clearance-ului la creatinină, a clearance-lui PAH) fac diagnosticul sigur.

4. Modificările parametrilor acidobazici

Prin ea însăși, acidoza din insuficiența renală cronică nu se deosebește de alte acidoze metabolice. Scăderea *p*H-ului, a pCO_2-ului și a CO_2-ului total nu are nimic caracteristic.

Creșterea *fosfaților și sulfaților* plasmatici se întîlnește numai în insuficiențele renale avansate. Evident, concentrația lor crescută în sînge participă la apariția acidozei metabolice, fără ca totuși acesta să fie singurul mecanism. Salvesen (1407) a arătat că o creștere a fosfaților de la 1,7 la 4,3 mEq/l nu duce decît la o mică scădere a *p*H-ului sanguin.

Indicații importante sînt furnizate de *p*H-ul și de compoziția urinii. Analiza *p*H-ului urinar arată că aproape totdeauna rinichiul este capabil să excrete o urină acidă. Valoarea *p*H-ului urinar poate să scadă sub 6 și uneori chiar sub 5,5. Aceasta indică menținerea capacității rinichiului de a stabili un gradient de concentrație important al ionilor H^+ între lichidul extracelular și lumenul tubular (61, 478, 715 a, 850, 1437, 1704, 1762). Trebuie menționat, totuși, că la mulți bolnavi, valori scăzute ale *p*H-ului urinar sînt înregistrate numai cînd acidoza este deja bine instalată (730). În aceste condiții, un *p*H urinar de 5,1 este ușor atins chiar în insuficiențele renale glomerulotubulare avansate. Această scădere limitată la 5,1 (și nu la 4,5 cît este posibilă la individul normal) se datorește fluxului urinar crescut în insuficiența renală (poliuria osmotică) care nu permite o acidifiere peste această limită. Dacă celulele tubulare își păstrează capacitatea de a secreta acid împotriva unui gradient important al ionilor H^+, în schimb, cantitatea totală de substanțe tampon ce este filtrată prin glomeruli și apoi excretată prin urină împreună cu ionul H^+ este scăzută. Pentru acest motiv, eliminarea acidă urinară, la un *p*H urinar minim, este scăzută. Dacă la o încărcare acidă un individ va putea elimina, de exemplu, 250 mEq ioni H^+/24 h la un *p*H de 4,9, un bolnav cu insuficiență renală cronică va fi capabil să scadă *p*H-ul urinar pînă la 5,3, eliminînd în schimb numai 30 mEq ioni H^+ (476, 478, 730).

O altă caracteristică a urinii bolnavilor cu insuficiență renală cronică este scăderea *acidității titrabile*. După cum se observă în tabelul LXI, reprodus după Elkinton (478), în insuficiența renală cronică aciditatea titrabilă a fost găsită scăzută la 20 mEq/24 h și 1,73 m^2, față de valoarea de 27 mEq întîlnită la individul normal și de 50 mEq/24 h, întîlnită la individul normal supus unei încărcări acide, comparabile cu cea existentă în insuficiența renală cronică. Aceasta arată că aciditatea titrabilă, deși numai puțin scăzută față de individul normal (1206, 1762), exprimă capacitatea maximă de eliminare a ionilor H^+ pe această cale. Dacă individul normal își dublează ușor această eliminare la o încărcare acidă, fără modificarea evidentă a echilibrului acidobazic, în insuficiența renală cronică orice încărcare suplimentară acidă se va răsfrînge asupra acestui echilibru, întrucît rinichiul nu va putea să elimine excesul de ioni H^+, care astfel vor fi reținuți n organism. În plus, bolnavii cu insuficiență renală cronică ating aciditatea titrabilă maximă numai cînd bicarbonatul plasmatic a scăzut la 10—15 mEq/l, în timp ce indivizii normali o fac la 20—25 mEq/l (434).

A doua cale importantă de eliminare urinară a ionilor H^+, *secreția de amoniu*, este încă și mai mult alterată (714, 730, 1200, 1265, 1656). După cum reiese din tabelul LXI, dacă un individ normal pe o dietă obișnuită elimină

TABELUL LXI

Valoarea CO_2-ului total plasmatic și a eliminărilor urinare de valențe acide la indivizii normali și la bolnavii cu diferite tipuri de acidoză renală : valorile medii și limitele de variație, după Elkinton, 1966 (478)

Grupul clinic	(n)	$(CO_2)_P$	pH urinar	UV_{TA} [1]	$UV_{NH_4^+}$ [2] + UV_{H^+} [3]	
		mMol/l		mEq/24h/1,73 m²		
Indivizi normali pe dietă obișnuită	(19)	26,6 (23,7–32,5)		27 (12–42)	30 (19–47)	55 (31–85)
Indivizi normali încărcați cu NH_4Cl timp de 3 zile	(19)	20,3 (15,7–26,0)	4,9 (4,5–5,3)	50 (38–66)	95 (55–143)	145 (101–196)
Afecțiuni renale generalizate (glomerulonefrite, pielonefrite cronice)	(9)	16,2 (11,1–22,1)	5,4 (5,0–6,8)	20 (15–35)	13 (0–29)	31 (16–61)
Sindrom de acidoză tubulară renală	(12)	16,6 (11,0–21,0)	6,0 (4,8–7,1)	28 (6–40)	51 (3–107)	75 (7–140)

1. Aciditate titrabilă
2. NH_4^+ urinar
3. Totalul de ioni H^+

aproximativ 30 mEq ioni H^+ legați de amoniu, în insuficiența renală cronică această eliminare este de numai 13 mEq/24 h/1,73 m². Insuficiența acestei funcții devine și mai evidentă dacă se menționează că secreția de amoniu în insuficiența renală cronică este maximală (434), în timp ce la individul normal, o încărcare acidă poate să tripleze cantitatea de ioni H^+ eliminată astfel.

În fine, *excreția totală* de ioni H^+ prezintă aceeași caracteristică: scădere marcată în insuficiența renală cronică (31 mEq/24 h/1,73 m²) față de indivizii normali aflați pe o dietă obișnuită (55 mEq/24 h/1,73 m²) și mai ales față de indivizii normali supuși unei încărcări acide (145 mEq/24 h/1,73 m²).

După cum se observă în tabelul LXI, în mod normal raportul $\frac{NH_4^+ \text{ urinar}}{\text{aciditate titrabilă urinară}}$ este > 1. În insuficiența renală cronică el este de obicei scăzut, în jur de 0,5 (478, 1657).

5. Relația acidozei cu funcția renală

Studiul evoluției în timp a acidozei din insuficiența renală cronică relevă trei caracteristici: (1) apariție tardivă, (2) instalare insidioasă și (3) stabilitate îndelungată a tulburărilor acidobazice minime (478, 730, 771, 1118).

Apariția tardivă a acidozei în insuficiența renală cronică este condiționată de rezerva funcțională importantă a rinichiului în ceea ce privește posibilitățile de eliminare a ionilor H^+. Dacă un individ normal elimină prin

rinichi 50—100 mEq ioni H^+/24 h, la o încărcare importantă acidă (de exemplu, prin administrare de clorură de amoniu), cantitatea de ioni H^+ pe care o poate excreta crește de 4—5 ori, depășind 300 mEq/24 h. Evident, pentru ca acidoza să apară, funcția renală trebuie să fie profund modificată, ca urmare a distrucției a mai mult de 2/3 din masa nefronilor funcționali.

După cum se observă în fig. 91, relația dintre funcția renală (apreciată prin valoarea clearance-ului la creatinină) și cea a echilibrului acidobazic (apreciată prin valorile pH-ului sanguin) este caracteristică. Echilibrul acidobazic este practic nemodificat cînd valoarea clearance-ului la creatinină este normală sau numai ușor scăzută (pînă la 75 ml/min). Între un filtrat glomerular de 75 și 50 ml/min există o zonă intermediară în care, aparent, echilibrul acidobazic este normal. La un filtrat glomerular de 25—50 ml/min, curba de regresie a valorilor pH-ului prezintă o pantă descendentă, astfel încît, practic, sub 25 ml/min în aproape toate cazurile, acidoza este foarte bine exprimată (771).

Suprapunerea curbelor de regresie rezultate din studiul relației pH sanguin — filtrat glomerular arată că în insuficiența renală cronică produsă prin pielonefrită cronică există o tendință mai marcată la acidoză la valori mai mari ale clearance-ului la creatinină.

Instalarea insidioasă și *stabilitatea* îndelungată a unor tulburări minime ale echilibrului acidobazic se datoresc cîtorva factori, și anume:

— scăderii încărcării acide a bolnavilor cu insuficiență renală cronică datorită dietei hipoproteice și hiperglucidice, care va condiționa o producție mai mică de ioni H^+ în organism. Dacă producția acidă în organism nu depășește capacitatea rinichiului de eliminare a ionilor H^+, acidoza nu va apărea. Evident, echilibrul astfel stabilit este destul de fragil, astfel încît orice încărcare acidă suplimentară îl poate strica;

— epuizării treptate a „rezervelor tampon" ale organismului, a căror capacitate totală depășește probabil pentru întregul organism 1000 mEq (aproximativ 15 mEq/kg corp). Într-adevăr, studierea bilanțului ionilor H^+ în insuficiența renală cronică (919, 920) a arătat că pH-ul sanguin și concentrația bicarbonaților plasmatici se mențin multă vreme stabile în ciuda unui bilanț pozitiv al ionilor H^+. Aceasta presupune că excesul de H^+ reținut în organism este neutralizat de către substanțele tampon. Rezervorul de substanțe tampon pentru această adaptare este scheletul care conține aproximativ 50 000 mEq săruri de calciu (carbonat și fosfat) sub o formă mai alcalină decît cea sub care ele se găsesc în lichidul extracelular (61). Eliminarea din os a carbonatului și fosfatului presupune fixarea de ioni H^+, carbonatul devenind bicarbonat, iar fosfatul trivalent trecînd în valență 1,8 (61, 616, 850, 1337, 1340). Albright (28, 29, 30) a atras primul atenția asupra rolului posibil al sărurilor osoase ca rezervă de baze tampon. Într-adevăr, în insuficiența renală cronică decalcifierea este practic totdeauna prezentă, existînd un bilanț negativ al calciului, proporțional cu durata bolii. Bilanțul calciului este negativ în perioada de acidoză echilibrîndu-se prin corectarea ei (921). Mecanismul osteolizei nu se cunoaște cu siguranță (61). Eliberarea lentă a sărurilor de calciu din os s-ar datora suprafeței mici de contact dintre cristalul osos și spațiul extracelular, în ciuda unei acidoze extracelulare continue (1337). Intervenția presupusă a hormonului paratiroidian și a vitaminei D nu este pe deplin stabilită (61, 616, 1102). O hiperfuncție paratiroidiană poate

duce la creşterea clearance-ului renal al fosfaţilor, cu mobilizarea lor secundară din ţesutul osos, făcîndu-i disponibili pentru excreţie sub formă de aciditate titrabilă (1306). În ceea ce priveşte mecanismul de stimulare al glandelor paratiroidiene în insuficienţa renală cronică, el pare mai curînd legat de scăderea calciului plasmatic decît de acidoză (850).

Apariţia unei acidoze evidente în cursul insuficienţei renale cronice, deci, manifestată prin scăderea bicarbonatului plasmatic, marchează de fapt epuizarea tuturor rezervelor tampon ale organismului, rezerve cu care bicarbonatul plasmatic se află în echilibru (771) (fig. 92).

În fine, hiperventilaţia şi scăderea consecutivă a pCO_2 din plasmă permit în multe cazuri păstrarea

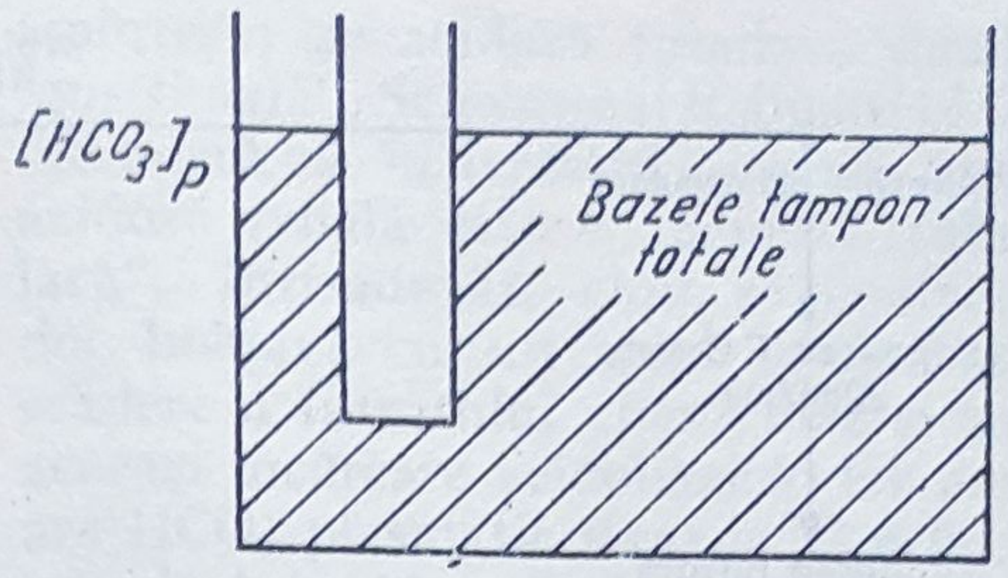


Fig. 92 — *Concentraţia plasmatică a HCO_3^- oglindeşte destul de fidel starea tuturor bazelor tampon din organism.*

pH-ului sanguin în limite normale (acidoză metabolică compensată). Trebuie totuşi menţionat că această compensare respiratorie, bine exprimată în acidocetoza diabetică sau acidoza lactică, intervine într-o măsură mai mică în insuficienţa renală cronică (1118).

6. Mecanismul de apariţie a acidozei din insuficienţa renală cronică

Constatarea făcută de numeroşi autori (247, 476, 478, 715 a, 730, 850, 1118, 1437, 1656, 1762) referitoare la păstrarea capacităţii rinichiului de a elimina o urină acidă, a sugerat ideea posibilităţii explicării acidozei din insuficienţa renală cronică prin ipoteza „nefronului intact", propusă iniţial de Platt (1268), fundamentată apoi de Bricker şi col. (244), Michie (1084), şi aplicată la reglarea echilibrului acidobazic de Morrin (1130), Elkinton (476) şi Steinmetz (1547). S-a presupus că în acidoză fiecare nefron rezidual excretă acizi titrabili şi NH_4^+ la un ritm mai mare decît normal (850). Echilibrul relativ realizat prin suplinirea nefronilor dispăruţi de către nefronii existenţi este posibil perioade lungi de timp. Decompensarea acidozei va coincide cu o scădere a populaţiei de nefroni funcţionali, dincolo de limita care poate asigura eliminarea producţiei de acizi (476, 478), precum şi cu epuizarea treptată a rezervelor tampon ale organismului.

Deşi ipoteza nefronului intact poate fi în mare parte valabilă, nu trebuie totuşi considerat că nefronii restanţi prezintă o funcţie normală. Într-adevăr, există date care arată că funcţiile renale sînt apropiate de normal cînd pe lîngă rinichiul afectat există un rinichi sănătos. Înlăturarea acestuia şi a activităţii sale de suplinire va duce la hiperfuncţia compensatorie a rinichiului afectat şi la evidenţierea unor tulburări funcţionale anterior inexistente (730, 1454).

În prezent se consideră că mecanismul de producere a acidozei metabolice din insuficienţa renală cronică este legat atît de alterări glomerulare, cît şi de alterări tubulare (fig. 93).

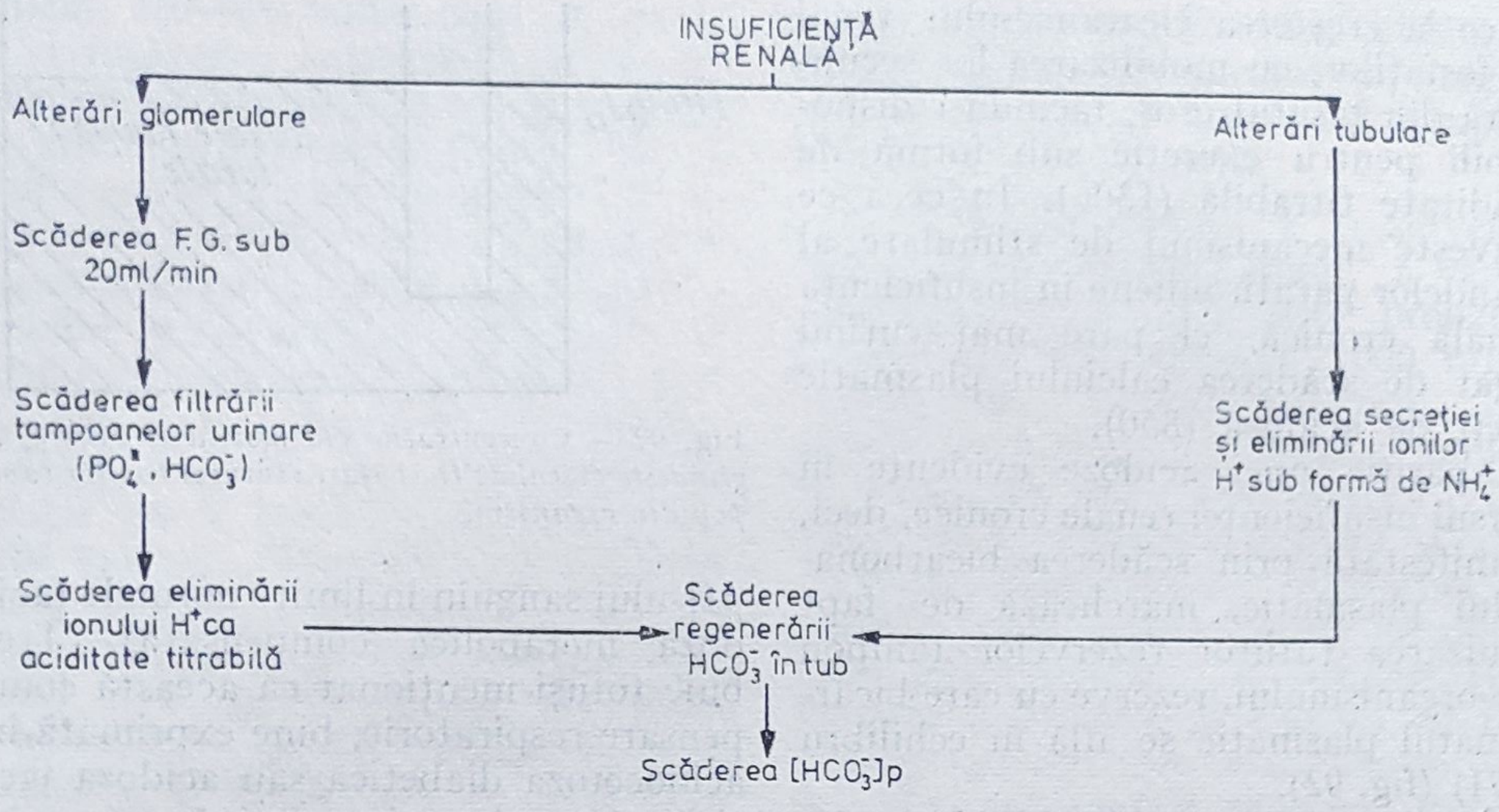


Fig. 93 — *Mecanismul acidozei metabolice din insuficiența renală cronică.*

Insuficiența glomerulară exprimă scăderea filtratului glomerular și în consecință a eliminării în urină a tampoanelor nevolatile. O consecință directă a scăderii filtratului glomerular va fi acumularea în plasmă a anionilor $SO_4^{\equiv}$, $PO_4^{\equiv}$, și a diferiților acizi organici.

În mod normal, *sulfatul* este filtrat la nivelul glomerulului, reabsorbția lui fiind constantă și reprezentînd o mică parte din cantitatea filtrată (1268). Creșterea concentrației plasmatice a sulfaților este consecința directă a scăderii filtrării lor glomerulare sub valoarea producției endogene. Acest lucru are loc de obicei cînd filtratul glomerular scade sub 20% din valoarea normală.

Fosfatul plasmatic se află sub controlul unui mecanism reglator mai complex. În mod normal, fosfatul urinar reprezintă mai puțin de 15% din cantitatea filtrată, restul fiind reabsorbit la nivelul tubului renal. Orice modificare a cantității de fosfat filtrat va duce la o ajustare a reabsorbției tubulare. În cazul scăderii filtratului glomerular, reabsorbția tubulară a fosfatului diminuează, astfel încît, procentual, cantitatea eliminată scade. Dacă funcția tubulară este alterată, reabsorbția fosfaților nu se va mai putea adapta scăderii cantității filtrate, astfel încît concentrația fosfaților plasmatici crește. Goldman și Bassett (605) au arătat că în insuficiența renală filtratul glomerular poate să scadă la 20% înainte ca excreția de fosfați să fie redusă. Ca o consecință a creșterii fosfatului plasmatic (care apare cînd filtratul glomerular scade sub 30 ml/min), cantitatea de fosfor din alimente eliminat prin scaun crește (30).

După cum reiese din cele de mai sus, creșterea fosfatului plasmatic exprimă o suferință dublă *glomerulo-tubulară*. Consecința directă a acestei suferințe este scăderea acidității titrabile menționate anterior.

O altă deficiență importantă, care ține de disfuncția tubulară, este scăderea *secreției și eliminării urinare de amoniu*. Se știe că scăderea *p*H-ului urinar facilitează difuziunea NH_3 din celulele tubulare în lumenul tubular, în timp ce alcaloza are un efect invers

(47, 1266). În insuficiența renală cronică, în care $\not p$H-ul urinar este scăzut, nu poate fi luată în discuție jena de difuziune a NH_3 în lumenul tubular în nefronii restanți, ci o scădere a producției sale la acest nivel. Această scădere poate fi consecința alterării proceselor metabolice implicate în producția de amoniu (1289). Scăderea excreției urinare de amoniu în relație cu $\not p$H-ul urinar intervine cînd filtratul glomerular scade sub 80 ml/min, devenind însă marcată numai cînd filtratul glomerular scade sub 30 ml/min (730, 1762).

Un aspect particular al disfuncției tubulare este „pierderea de bicarbonați", adică reabsorbția insuficientă de HCO_3^- (850), care poate juca un rol deloc neglijabil în unele cazuri de insuficiență renală cronică (1437). Se știe că la individul normal reabsorbția tubulară de HCO_3^- (făcută paralel cu secreția de ioni H^+ în tub) este practic completă. La bolnavii cu insuficiență renală cronică, la concentrații plasmatice comparabile ale HCO_3^-, eliminarea sa urinară este crescută (61). La 3 bolnavi din 5 cu un filtrat glomerular < 20 ml/min Slatopolsky (1507) găsește o eliminare în urina finală de 5—20% din bicarbonatul filtrat, ceea ce implică o alterare a reabsorbției sale proximale. Schwartz și col. (1437) arată că la unii bolnavi cu insuficiență renală cronică, la care tratamentul cu alcaline este însoțit de un regim cu încărcare acidobazică obișnuită, $\not p$H-ul urinar poate să scadă suficient stabilirii unui echilibru acidobazic, astfel încît acidoza nu apare sau este incipientă. Alți bolnavi însă continuă să elaboreze o urină cu un $\not p$H mare, facilitînd instalarea acidozei. „Pierderea de bicarbonat" a acestor bolnavi (eliminarea de HCO_3^- după ce HCO_3^- plasmatic a scăzut sub 25 mEq/l), asociată cu o capacitate aproximativ normală de scădere a $\not p$H-ului urinar în timpul acidozei, este un comportament care amintește de acidoza tubulară renală „proximală". Schwartz și Relman (1437) consideră că, în termeni generali, orice acidoză renală este o „acidoză tubulară". Într-adevăr, cînd se compară doi bolnavi cu un grad similar de scădere a filtratului glomerular și sub aceeași încărcare acidobazică, iar unul are HCO_3^- plasmatic fixat la 22 mEq/l, iar altul la 16 mEq/l, diferența este dată pe capacitatea primului bolnav de a secreta mai mult acid prin nefroni (730).

O expresie a insuficienței de regenerare a HCO_3^- este și comportamentul acestui anion, ca reacție la acumularea în sînge a $SO_4^{=}$ și $PO_4^{=}$ și a acizilor organici în insuficiența renală cronică. Dacă ar exista o scădere proporțională a Cl^- și HCO_4^- plasmatic, acesta din urmă ar trebui să fie nemodificat. În practică însă, nu Cl^- scade, ci HCO_3^-.

Tulburarea echilibrului acidobazic avînd un mecanism primar tubular este acidoza tubulară renală, formă distinctă caracterizată nu prin scăderea numărului de nefroni, ci prin scăderea reabsorbției tubulare de bicarbonat și a acidifierii tampoanelor filtrate. Totuși, acidoza metabolică din insuficiența renală cronică și din acidoza tubulară renală nu sînt nici complet rigide, nici complet independente (478). O acidoză metabolică disproporționată cu gradul de insuficiență renală a fost întîlnită în unele pielonefrite (538, 1118), în hiperparatiroidismul primar (538) și alte cauze de hipercalcemie (514), în sindromul Lowe (981), în boala Wilson (145), după consumul de tetraciclină alterată (547) sau de amfotercină B (1056). De asemenea (61), în unele pielonefrite cronice și rinichi polichistici poate apărea uneori o acidoză tubulară renală cu pierdere de bicarbonați în prezența unui filtrat glomerular numai puțin scăzut. Ca urmare a deficitului

distal de schimb $Na^+ - H^+$, se înregistrează o creștere a reabsorbției Cl^- și Na^+, de unde denumirea de acidoză renală hipercloremică.

Un lucru care trebuie încă menționat este acela că în insuficiența renală cronică capacitatea tampon a sîngelui mai poate fi scăzută într-o oarecare măsură prin scăderea hemoglobinei și a proteinelor totale (1118).

7. Tratamentul acidozei din insuficiența renală

O afecțiune renală ajunsă în stadiul de insuficiență renală cronică modifică profund homeostazia organismului prin tulburările complexe hidroelectrolitice, acidobazice și metabolice. Un tratament corect trebuie să țină seamă de toate acestea corectîndu-le cu prioritate în măsura în care ele domină tabloul biologic și influențează starea clinică a bolnavului.

O primă categorie de măsuri sînt acelea care vizează *ameliorarea funcției renale* în general printr-un tratament specific afecțiunii de bază: antibiotice în pielonefrite, echilibrare metabolică în glomeruloscleroza diabetică, scăderea tensiunii arteriale în nefroangioscleroza din hipertensiunea arterială malignă etc.

Tot în această categorie sînt incluse și măsurile care vizează asigurarea unei filtrări glomerulare bune, prin menținerea unui volum extracelular și plasmatic suficient și deci a unui flux sanguin renal cît mai apropiat de cel normal. Aceasta presupune cunoașterea deficitelor hidrice și electrolitice existente, în special de Na^+ și K^+. În același timp, suprasolicitările funcționale de orice fel (ca, de exemplu, o încărcare osmotică prea mare) vor fi evitate.

Măsurile care vizează corectarea acidozei metabolice sînt:

— asigurarea unui regim alimentar prin care aportul de H^+ să fie limitat la cel mult 25 mEq/24 h. Întrucît principalele surse sînt carnea (bogată în aminoacizi sulfurați și în fosfoproteine) și ouăle (bogate în fosfolipide), aportul lor va fi scăzut (61, 1353). Asigurarea proteinelor animale necesare aportului de aminoacizi esențiali va fi făcută în special din lapte și derivate. În acest fel se va asigura utilizarea la maximum a N ureic în resinteza de proteine (scade ureea sanguină), ameliorînd în același timp hipoproteinemia întîlnită în multe din aceste cazuri. Întrucît în multe cazuri de insuficiență renală cronică, capacitatea rinichiului de a elimina ioni H^+ se menține la un nivel satisfăcător (depășind deseori 25 mEq/24 h), o stabilitate a echilibrului acidobazic poate fi obținută numai prin această măsură, perioade lungi de timp, în special în cazurile în care clearance-ul la creatinină depășește 30 ml/min, iar acidoza nu este importantă;

— combaterea acidozei prin administrare orală sau i.v. de soluții alcaline este indicată numai atunci cînd acidoza este importantă, iar prin regimul alimentar corect întocmit, aceasta nu poate fi ameliorată. Devine o necesitate atunci cînd scăderea *p*H-ului sanguin este suficient de mare pentru a induce hiperventilația caracteristică (respirația Kussmaul).

Administrarea orală a substanțelor alcalinizante va trebui să fie reprezentată de sărurile de Ca^{++} (citrat, carbonat ori gluconat), formă sub care se evită aportul suplimentar de K^+ (crescut deja în unele cazuri), asigurînd în același timp Ca^{++} necesar frînării hiper-

paratiroidismului secundar frecvent întîlnit (61).

Administrarea parenterală de bicarbonat de sodiu trebuie făcută cu prudență (1092, 1097) datorită posibilelor efecte secundare nedorite, dintre care amintim: alcaloza metabolică indusă de o supradozare (cantitatea necesară este totdeauna greu de stabilit cu precizie); riscul hipernatremiei; modificarea curbei de disociere a oxihemoglobinei împiedicînd eliberarea oxigenului la țesuturi (18, 694), ca urmare a faptului că efectul Bohr (acidoza crește eliberarea de O_2 în țesuturi) este anulat prin corectarea acidozei, în timp ce concentrația eritrocitară în 2,3-difosfogliceraldehidă (care ameliorează efectul Bohr) se modifică mult mai lent. În această situație se va asista la o creștere a afinității hemoglobinei pentru oxigen, făcînd mai dificilă eliberarea sa în țesuturi (61). Hipoxia tisulară poate favoriza hiperproducția de acid lactic și deci a intervenției suplimentare a unei importante surse de ioni H^+; în fine, o alcalinizare prea rapidă a spațiului extracelular se poate însoți de crize de tetanie (acidoza crește fracția ionizată a calciului plasmatic, în timp ce alcaloza are efect invers.)

Dializa extrarenală asigură corecția atît a acidozei, cît și refacerea, în oarecare măsură, a stocurilor de bicarbonați. Compoziția lichidului dializant prezintă o importanță deosebită. O alcalinitate prea mare (dată de un exces de bicarbonat de sodiu) are aceleași inconveniente ca administrarea intravenoasă a unei cantități de bicarbonat depășind capacitatea de acceptare a sectorului extracelular în care se diluează. O cantitate suficientă de calciu în baia dializantă este necesară prevenirii crizelor de tetanie care apar prin scăderea fracțiunii ionizate a acestui cation în condițiile corectării acidozei.

O atenție deosebită va fi acordată potasiului plasmatic, care poate scădea brusc prin combaterea acidozei, ca urmare a pătrunderii sale intracelulare (917, 1092). În același timp însă, corectarea hipopotasemiei trebuie făcută cu prudență, în special în insuficiențele renale cronice avansate în care eliminarea sa renală poate fi scăzută.

Beneficiul corecției acidozei metabolice din insuficiența renală cronică nu este totdeauna evident. Trebuie avut în vedere însă faptul că înlăturarea ei nu influențează favorabil numai tulburările respiratorii (dispneea de tip acidotic). Dodge și col. (433) arată că tratamentul acidozei ameliorează considerabil leziunile osoase întîlnite frecvent în insuficiența renală cronică, fie printr-o acțiune directă asupra osificării osoase, fie prin modificarea secreției ori metabolismului parathormonului și a metaboliților activi ai vitaminei D (61). Corecția acidozei trebuie avută în vedere în special la bătrînii cu insuficiență coronariană cronică și funcție miocardică alterată (61), întrucît ea favorizează apariția edemului pulmonar acut prin două mecanisme: scăderea forței de contracție a miocardului (576, 1604, 1711) și favorizarea vasoconstricției venoase (122, 486, 683) cu deplasarea masei sanguine către circulația pulmonară (1110). În plus, rezistența mai mică a bolnavilor cu insuficiență renală cronică la infecțiile pulmonare se poate datora, în parte, scăderii activității bactericide a acestui organ datorită acidozei (608).

Transplantul renal poate constitui rezolvarea radicală a insuficienței renale cronice și implicit a tulburărilor dependente de ea.

15

Acidoza tubulară renală

1. Introducere

Limitele *p*H-ului urinar la indivizii normali, cu diureză cuprinsă între 0,5 și 3,0 ml/min, sînt de 4,5 și 8,0 (730). Trebuie avut în vedere faptul că la o diureză depășind limita superioară amintită, valoarea superioară a *p*H-ului nu depășește 7,3 iar cea inferioară nu coboară sub 5,0 (732).

Compoziția acidobazică finală a urinii este expresia intervenției unor procese tubulare proximale și distale prin care excesul de protoni din organism (tendința la acidoză) este eliminat în urină (urini acide) sau, dimpotrivă, în tendința la alcaloză, o cantitate de protoni vor fi adăugați spațiului extracelular (*p*H-ul final al urinii devine mai alcalin decît cel al plasmei). În mod obișnuit, această eventualitate este rară. Media *p*H-ului urinar din 24 ore este mai mică decît *p*H-ul plasmei, întrucît individul normal, aflat pe o dietă obișnuită, produce prin metabolizarea proteinelor și lipidelor aduse cu alimentele aproximativ 75 mEq ioni H^+ pe 24 h, cantitate mare, care va trebui eliminată pentru a menține un bilanț acidobazic echilibrat și a evita apariția acidozei.

Mecanismele renale de scădere a *p*H-ului urinar sînt în linii mari trei: a) reabsorbția cantităților imense (peste 4000 mEq/24 h) de HCO_3^- filtrați din plasmă la nivelul glomerulilor. Această reabsorbție are loc în cea mai mare parte (85%) proximal. Numai 15% din HCO_3^- filtrat este reabsorbit distal. Reabsorbția HCO_3^- din urina primitivă permite scăderea *p*H-ului filtratului glomerular de la 7,4 la 6,2; b) acidifierea tampoanelor urinare (în principal eliminarea HNa_2PO_4 plasmatic sub formă de H_2NaPO_4), proces apreciat prin determinarea aciditații titrabile; c) secreția de NH_4^+. Ultimele două procese au loc la nivelul tubului distal. Intervenția lor face ca *p*H-ul urinar să scadă pînă la 5,2 și chiar 4,5 (fig. 94).

Tulburarea unuia dintre aceste mecanisme poate duce la apariția unei acidoze metabolice, consecință fie a pierderii urinare de bicarbonat, fie a scăderii capacității de acidifiere a tampoanelor urinare sau scăderii secreției NH_4^+. Toate aceste situații se concretizează printr-un bilanț pozitiv al ionilor H^+, o acidoză metabolică plasmatică și un *p*H urinar crescut.

Acidozele tubulare renale pot fi definite ca afecțiuni congenitale sau cîștigate, caracterizate printr-un deficit în excreția netă a ionilor H^+, acest deficit putînd fi secundar unei tulburări a secreției ionilor H^+ ori unei tulburări în reabsorbția de bicarbonat (1507).

Prima descriere a unei acidoze renale fără insuficiență glomerulară a fost

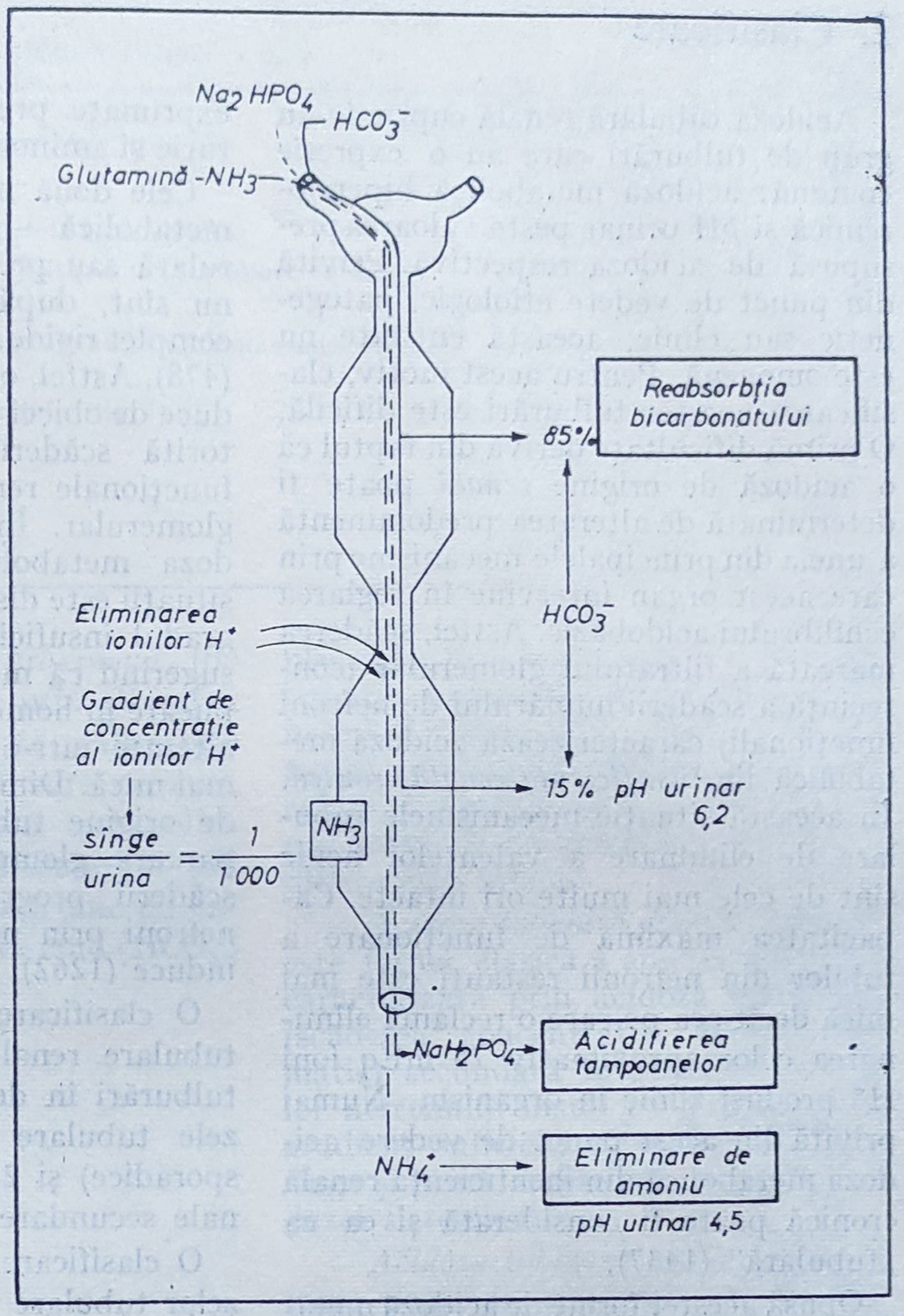


Fig. 94 — *Mecanismele de acidifiere urinară.*

făcută de Lightwood și col. (1936) și Butler și col. (274) la copii. Ulterior, afecțiunea a fost descrisă și la vîrste mai mari. Profilul clinic și fiziopatologic al afecțiunii a fost conturat de Albright (27, 30), iar termenul în prezent folosit de acidoză tubulară renală a fost introdus de Pines și Mudge (1256).

Semnele principale ale acidozei tubulare renale sînt: acidoză metabolică hipercloremică, fără „gaură anionică" (scăderea HCO_3^- plasmatic este compensată ionic de creșterea Cl^-); incapacitatea rinichiului de a forma o urină acidă; absența semnelor de insuficiență glomerulară; tulburări secundare ale metabolismului Ca^{++} (traduse prin calciurie, osteomalacie) și K^+ (hipopotasemie).

2. Clasificare

Acidoza tubulară renală cuprinde un grup de tulburări care au o expresie comună: acidoză metabolică hipercloremică și pH urinar peste valoarea presupusă de acidoza respectivă. Privită din punct de vedere etiologic, patogenetic sau clinic, această entitate nu este omogenă. Pentru acest motiv, clasificarea acestor tulburări este dificilă. O primă dificultate derivă din faptul că o acidoză de origine *renală* poate fi determinată de alterarea predominentă a uneia din principalele mecanisme prin care acest organ intervine în reglarea echilibrului acidobazic. Astfel, scăderea marcată a filtratului glomerular (consecință a scăderii numărului de nefroni funcționali) caracterizează acidoza metabolică din *insuficiența renală cronică*. În această situație mecanismele tubulare de eliminare a valențelor acide sînt de cele mai multe ori intacte. Capacitatea maximă de funcționare a tubilor din nefronii restanți este mai mică decît cea pe care o reclamă eliminarea celor aproximativ 75 mEq ioni H^+ produși zilnic în organism. Numai privită din acest punct de vedere acidoza metabolică din insuficiența renală cronică poate fi considerată și ea ca „tubulară" (1437).

Opusă acestei forme de acidoză metabolică este *acidoza tubulară renală* propriu-zisă, rezultatul alterării predominente al unuia din mecanismele tubulare proximale sau distale de reglare a echilibrului acidobazic. Alterarea mecanismului de recuperare a bicarbonatului filtrat sau de eliminare efectivă a ionilor H^+ în urină (sub formă de NH_4^+ sau prin acidifierea substanțelor tampon filtrate) poate fi izolată sau în cadrul unui sindrom cuprinzînd alterări multiple în transportul tubular, exprimate prin glicozurie, hiperfosfaturie și aminoacidurie.

Cele două mari entități de acidoză metabolică — prin insuficiență glomerulară sau prin disfuncție tubulară — nu sînt, după cum vom vedea, nici complet rigide și nici total independente (478). Astfel, o pielonefrită cronică produce de obicei o acidoză metabolică datorită scăderii numărului unităților funcționale renale și deci a filtratului glomerular. În unele cazuri însă, acidoza metabolică întîlnită în aceste situații este disproporționat de mare cu gradul insuficienței renale (771, 912), sugerînd că mecanismele tubulare implicate în homeostazia acidobazică sînt alterate într-o măsură mai mare sau mai mică. Dimpotrivă, o acidoză inițial de origine tubulară poate deveni pe parcurs glomerulo-tubulară, datorită scăderii progresive a numărului de nefroni prin nefrocalcinoza pe care o induce (1262).

O clasificare *etiologică* a acidozelor tubulare renale poate împărți aceste tulburări în două categorii: 1) acidozele tubulare primitive (genetice și sporadice) și 2) acidozele tubulare renale secundare.

O clasificare *fiziopatologică* a acidozelor tubulare renale permite împărțirea acestora în alte două categorii: 1) acidozele tubulare renale proximale (de tip II) și 2) acidozele tubulare renale distale (de tip I).

Clasificarea *etiopatogenetică* pe care o vom urmări în lucrarea de față (tabelul LXII) nu este decît o încercare de încadrare a numeroaselor tulburări ale mecanismelor tubulare de menținere a echilibrului acidobazic. Terminologia utilizată sugerează deja tulburarea existentă.

TABELUL LXII

Clasificarea etiopatogenetică a acidozelor tubulare renale

1. Acidoze tubulare renale proximale (tip II)
   a) primitive
      – simple (tulburare acidobazică izolată)
      – complexă (tulburări multiple de transport tubular)
   b) secundare
   c) funcționale (post, prematuritate, hipopotasemie etc.)

2. Acidoze tubulare renale distale (tip I)
   a) primitive
   b) secundare
   c) funcționale

– *Acidoza tubulară proximală* (de tip II) se caracterizează prin alterarea mecanismului proximal de reabsorbție a bicarbonatului (fig. 95) care va avea două consecințe: acidoză metabolică (scăderea [HCO_3^-] în plasmă) și *p*H urinar mare. Un *p*H urinar mic nu exclude diagnosticul atunci cînd [HCO_3^-] plasmatic este foarte scăzut. În această situație sarcina de reabsorbție a HCO_3^- în tubul proximal diminuează proporțional cu scăderea filtrării sale glomerulare. Valoarea mică a *p*H-ului urinar arată că mecanismul distal de acidifiere este intact.

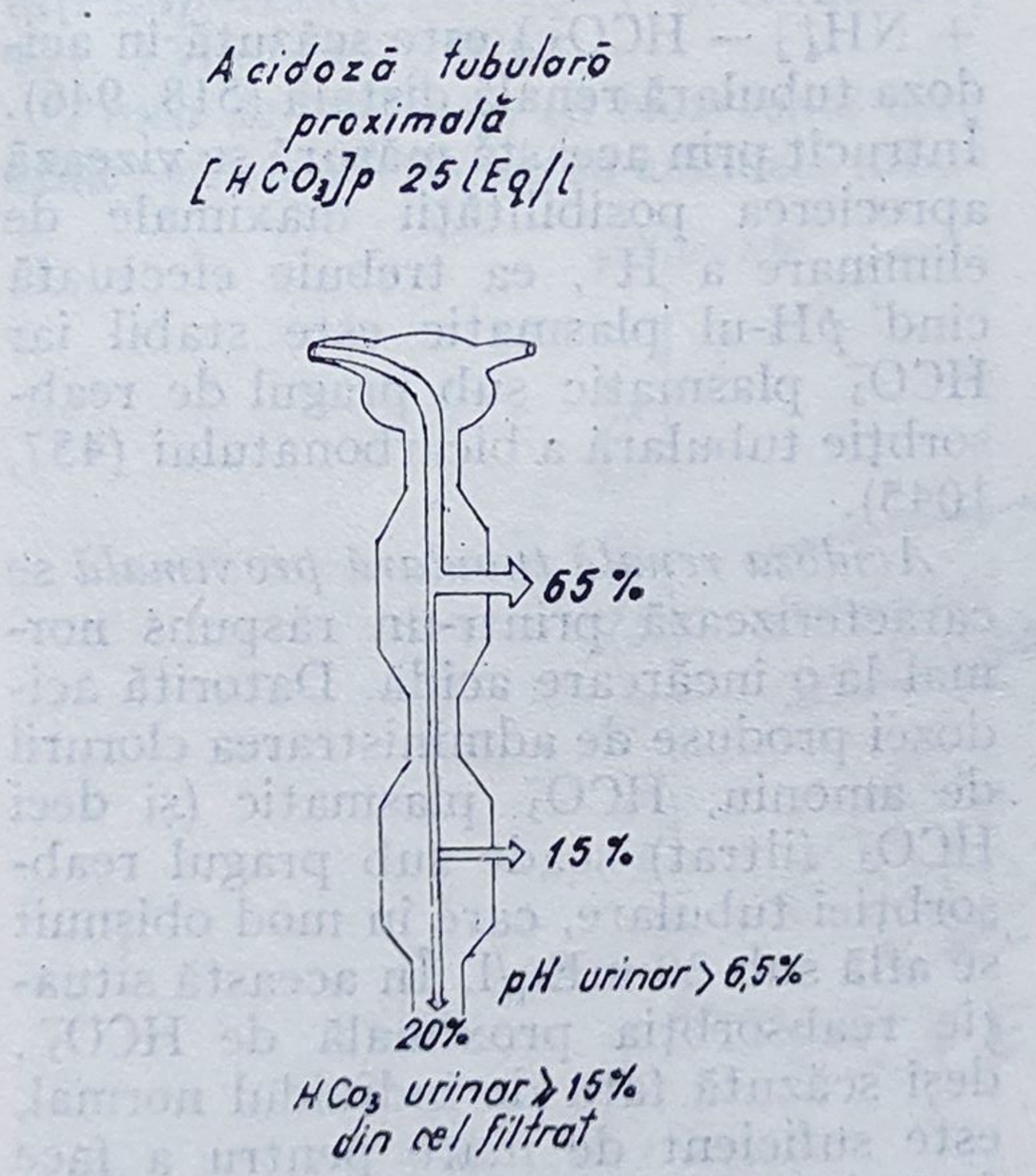


Fig. 95 – *Mecanismul acidozei renale tubulare proximale.*

– *Acidoza tubulară distală* (de tip I) este forma clasică a acestei tulburări, caracterizată prin acidoză metabolică (scăderea concentrației HCO_3^- plasmatic) secundară incapacității celulelor nefronului distal de a produce un gradient suficient al ionilor H^+ între sînge și urină, indiferent de gradul acidozei sistemice;

– *Acidoza tubulară renală primitivă* (care poate fi proximală sau distală) se întîlnește la copilul mic și nu este explicată printr-o cauză cunoscută, fiind de obicei o tubulopatie congenitală;

– *Acidoza tubulară renală secundară* (care poate fi, de asemenea, proximală sau distală) se întîlnește la copilul mare sau la adult, consecință a intervenției unor factori etiologici variabili, producînd modificări tubulare organice sau funcționale. Funcția glomerulară este în general normală sau numai puțin alterată.

3. Diagnosticul de acidoză tubulară renală

O acidoză tubulară renală este suspectată ori de cîte ori *p*H-ul urinar al individului aflat pe o dietă obișnuită și care nu prezintă pierderi extrarenale de baze rămîne invariabil $>$ 6,0 la mai multe testări făcute în timpul zilei (730). Testarea repetată a *p*H-ului urinar este necesară întrucît, în mod obișnuit, mai ales către prînz, acesta prezintă o valoare $\geqslant$ 7,0.

Diagnosticul de acidoză tubulară renală se sprijină pe investigațiile uzuale ale echilibrului acidobazic sanguin (*p*H, pCO_2, baze exces, bicarbonatul actual și/ori CO_2-ul total), completate cu efectuarea testelor de acidifiere urinară (determinarea *p*H-ului, a acidității titrabile, a eliminării NH_4^+ și a pragului de eliminare al bicarbonatului).

Investigațiile echilibrului acidobazic sanguin evidențiază o *acidoză metabolică*: *p*H scăzut, baze exces mai mari de -5 mEq/l, bicarbonatul actual $<$ 24 mEq/l.

Testele de acidifiere urinară prezintă o importanță deosebită. Ele constau în determinarea acidității titrabile și a NH_4^+ urinar, după o încărcare acidă standard. Principiul pe care se bazează testele de acidifiere urinară este acela al toleranței la o încărcare acidă. Ele au fost inițial aplicate de Albright (27, 30) care a propus un test de acidifiere urinară de 5 zile folosind ca acidifiant clorura de amoniu administrată *oral*. Simplificarea testului de către Elkinton și col. (475) (efectuarea lui în 3 zile) nu a fost suficient de mare pentru a permite utilizarea sa largă, mai ales în condiții de ambulator. În prezent, cel mai utilizat este testul scurt de 8 ore propus de Wrong și Davies (1762).

Proba de acidifiere scurtă se efectuează astfel: se recoltează urinile pe perioade de cîte 2 ore timp de 8 ore. În urina proaspătă se determină: *p*H-ul urinar, aciditatea titrabilă, NH_4^+ și CO_2-ul total. După primele 2 ore, care servesc ca perioadă de control, se administrează *per os* o cantitate de 2 mMol/kg corp, de NH_4^+Cl. În mod normal, *p*H-ul urinar scade sub 5,3; aciditatea titrabilă maximă determinată pe fiecare din cele 3 perioade de cîte 2 ore depășește 24 μMoli/min; NH_4^+ depășește 33 μMoli/min (1762).

În acidoza tubulară *distală* *p*H-ul urinar nu scade sub 6,0, indiferent de acidoza plasmatică (27) iar eliminarea de ioni H^+ sub formă de aciditate titrabilă și amoniu este insuficientă, traducînd alterarea mecanismului de acidifiere urinară. Trebuie remarcat faptul că în unele cazuri secreția de NH_4^+ se menține încă suficient de bună, compensînd complet imposibilitatea de a elimina suficientă aciditate titrabilă (478). Această formă a fost denumită de Wrong și Davies (1762) ca „acidoză tubulară renală incompletă".

Excreția netă de ioni H^+ ($[AT + + NH_4^+] - HCO_3^-$) este scăzută în acidoza tubulară renală distală (518, 946). Întrucît prin această măsură se vizează aprecierea posibilității maximale de eliminare a H^+, ea trebuie efectuată cînd *p*H-ul plasmatic este stabil iar HCO_3^- plasmatic sub pragul de reabsorbție tubulară a bicarbonatului (457, 1045).

Acidoza renală tubulară proximală se caracterizează printr-un răspuns normal la o încărcare acidă. Datorită acidozei produse de administrarea clorurii de amoniu, HCO_3^- plasmatic (și deci HCO_3^- filtrat) scade sub pragul reabsorbției tubulare, care în mod obișnuit se află sub 20 mEq/l. În această situație reabsorbția proximală de HCO_3^-, deși scăzută față de individul normal, este suficient de mare pentru a face față de către tubul a cărui capacitate de reabsorbție este diminuată. Canti-

tatea de HCO_3^- care ajunge în tubul distal se va apropia de cea care ajunge în mod normal aici. În acest fel *p*H-ul urinar scade la o valoare < 5,3, iar excreția de aciditate titrabilă și NH_4^+ cresc. Pentru ca testul să aibă valoare este absolut necesar ca scăderea HCO_3^- plasmatic în timpul testului de acidifiere să fie sub pragul renal de reabsorbție (1204). O diferențiere mai sigură a acidozei tubulare distale de cea proximală este făcută atunci cînd HCO_3^- plasmatic a scăzut sub 16 mEq/l (fig. 96).

Dacă HCO_3^- plasmatic este mai mare decît pragul de reabsorbție tubulară, o cantitate mai mare de bicarbonat ajunge în tubul distal. Reabsorbția exagerată a bicarbonatului la acest nivel va avea drept consecință utilizarea în acest scop a ionilor H^+ secretați, astfel încît aciditatea titrabilă și secreția de NH_4^+ urinar scad. Prezența bicarbonatului în urina finală explică *p*H-ul urinar alcalin întîlnit la acești bolnavi. Aceasta mai explică de ce în acidoza tubulară renală, în ciuda acidozei sistemice, rinichiul continuă să piardă cantități importante de HCO_3^- în urină (30, 434, 1348, 1437, 1762).

Proba de încărcare cu bicarbonat este utilă pentru diferențierea acidozei tubulare proximale izolate de acidoza tubulară proximală asociată cu cea distală. O metodă simplă constă în corectarea acidozei metabolice plasmatice prin administrarea orală de bicarbonat (ori a unui anion metabolizabil, ca citratul sau lactatul, asociat cu un cation) și studierea pe o perioadă scurtă de cîteva ore a fracției din HCO_3^- filtrat eliminat în urină. Calculul eliminării fracționale a bicarbonatului (1133) se face după formula:

$$\frac{\text{bicarbonat urinar/bicarbonat plasmatic}}{\text{creatinină urinară/creatinină plasmatică}}.$$

O eliminare fracțională a bicarbonatului ⩽ 3% este în favoarea unei acidoze tubulare renale distale pure, în timp ce o eliminare fracțională ⩾ 15% demonstrează existența unei acidoze tubulare renale proximale izolate ori asociate cu o acidoză tubulară renală distală (1133).

Determinarea *transportului maxim* (Tm) este dificil de efectuat, iar relațiile pe care le poate da sînt de valoare îndoielnică (891, 1507).

Analiza *p*H-ului urinar trebuie făcută ținînd seama de cîțiva factori care îl pot modifica în afara acidozei tubulare renale: o urină cu *p*H mare

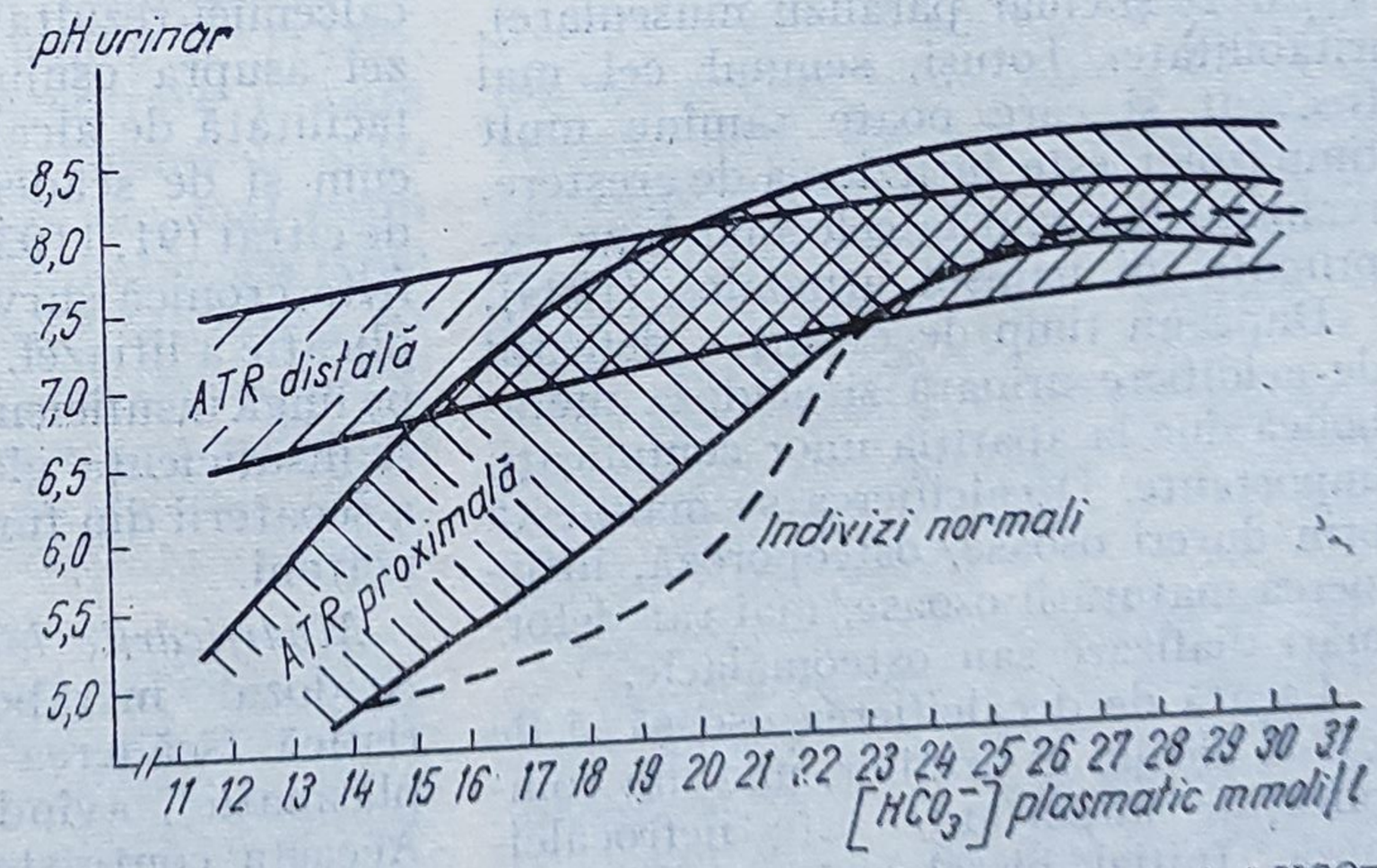


Fig. 96 — Comportamentul pH-ului urinar în acidoza tubulară renală distală și proximală, cînd HCO_3^- plasmatic scade.

se întîlnește în alcaloza metabolică din hiperaldosteronism; infecția urinară cu bacili *Proteus* și alte microorganisme care desfac ureea pot crește *p*H-ul urinar, datorită NH_3-ului produs (1121). În această situație cantitatea de NH_4^+ urinar este mai mare decît cea explicabilă prin *p*H-ul urinar și fluxul sanguin renal (730). Existența unei relații între secreția de NH_4^+ și filtratul glomerular se datorește faptului că glutamina extrasă de rinichi este o fracțiune constantă a glutaminei prezente în sîngele ce trece prin rinichi; în fine, trebuie avut în vedere că fluxul urinar are o mare influență asupra *p*H-ului urinar. Un flux urinar exagerat nu va permite o scădere a *p*H-ului urinar la valoarea maximă obținută în antidiureză. Diferența de *p*H între urina obținută sub un flux urinar maxim va fi cu 0,6 mai mare decît cea obținută în antidiureză. Dacă nu se ține seama de acest lucru, multe cazuri vor fi incluse în tulburările de acidifiere urinară „la limită" (731, 768, 1579).

4. Acidoza tubulară primitivă distală (tip I)

Majoritatea cazurilor de acidoză tubulară renală distală sînt sporadice. Ele se întîlnesc de 2 ori mai frecvent la sexul feminin decît la cel masculin. În cazuri mai rare, tulburarea apare la mai mulți membri de familie, transmisia defectului făcîndu-se autosomal dominant (650, 783).

Manifestările clinice apar de multe ori în primul an de viață. Ele se manifestă prin tulburări digestive (în special vărsături), tulburări urinare (poliurie), polidipsie, astenie (mergînd pînă la pareze și chiar paralizii musculare), iritabilitate. Totuși, semnul cel mai frecvent și care poate rămîne mult timp izolat este întîrzierea de creștere, realizînd în cazurile cele mai bine exprimate un nanism armonios (1044).

După un timp de evoluție, defectul de acidifiere urinară și acidoza metabolică duc la apariția unor complicații importante. Decalcifierea se manifestă prin dureri osoase, osteoporoză, întîrzierea maturării osoase, mai rar deformări diafizare sau osteomalacie.

Legată de decalcifierea osoasă și de *p*H-ul alcalin al urinilor, una din complicațiile importante este nefrocalcinoza. Inițial histologică, vizibilă pe radiografii, produce o imagine mai ales papilară. Litiaza calcică sau urică se asociază destul de frecvent (730).

Depleția de K^+ (consecință a hiperaldosteronismului secundar) explică astenia, tulburările gastrointestinale, tulburările de conductibilitate și de ritm cardiac (1262), precum și parezele sau paraliziile musculare, uneori foarte grave (730). Depleția de K^+ poate explica poliuria întîlnită, ocazionînd uneori episoade de deshidratare acută.

Litiaza urinară este inițial produsă de sărurile de calciu, ca urmare a hipercalcemiei rezultate din acțiunea acidozei asupra osului (27, 546). Ea este facilitată de alcalinitatea urinilor, precum și de scăderea eliminării urinare de citrat (91, 1103, 1373, 1459). Pielonefrita cronică survine deseori ca o complicație a litiazei. După ani de evoluție, pe lîngă insuficiența tubulară, se adaugă și insuficiența glomerulară ca urmare a scoaterii din funcție a unui număr de nefroni.

Modificările biologice sînt multiple. Acidoza metabolică este caracteristică (scăderea *p*H-ului și a HCO_3^- plasmatic), avînd un grad variabil. Aceasta contrastează cu *p*H-ul urinar crescut, consecință a scăderii aciditățiititrabile și, într-o oarecare măsură, a

se întîlnește în alcaloza metabolică din hiperaldosteronism; infecția urinară cu bacili *Proteus* și alte microorganisme care desfac ureea pot crește pH-ul urinar, datorită NH_3-ului produs (1121). În această situație cantitatea de NH_4^+ urinar este mai mare decît cea explicabilă prin pH-ul urinar și fluxul sanguin renal (730). Existența unei relații între secreția de NH_4^+ și filtratul glomerular se datorește faptului că glutamina extrasă de rinichi este o fracțiune constantă a glutaminei prezente în sîngele ce trece prin rinichi; în fine, trebuie avut în vedere că fluxul urinar are o mare influență asupra pH-ului urinar. Un flux urinar exagerat nu va permite o scădere a pH-ului urinar la valoarea maximă obținută în antidiureză. Diferența de pH între urina obținută sub un flux urinar maxim va fi cu 0,6 mai mare decît cea obținută în antidiureză. Dacă nu se ține seama de acest lucru, multe cazuri vor fi incluse în tulburările de acidifiere urinară „la limită" (731, 768, 1579).

4. Acidoza tubulară primitivă distală (tip I)

Majoritatea cazurilor de acidoză tubulară renală distală sînt sporadice. Ele se întîlnesc de 2 ori mai frecvent la sexul feminin decît la cel masculin. În cazuri mai rare, tulburarea apare la mai mulți membri de familie, transmisia defectului făcîndu-se autosomal dominant (650, 783).

Manifestările clinice apar de multe ori în primul an de viață. Ele se manifestă prin tulburări digestive (în special vărsături), tulburări urinare (poliurie), polidipsie, astenie (mergînd pînă la pareze și chiar paralizii musculare), iritabilitate. Totuși, semnul cel mai frecvent și care poate rămîne mult timp izolat este întîrzierea de creștere, realizînd în cazurile cele mai bine exprimate un nanism armonios (1044).

După un timp de evoluție, defectul de acidifiere urinară și acidoza metabolică duc la apariția unor complicații importante. Decalcifierea se manifestă prin dureri osoase, osteoporoză, întîrzierea maturării osoase, mai rar deformări diafizare sau osteomalacie.

Legată de decalcifierea osoasă și de pH-ul alcalin al urinilor, una din complicațiile importante este nefrocalcinoza. Inițial histologică, vizibilă pe radiografii, produce o imagine mai ales papilară. Litiaza calcică sau urică se asociază destul de frecvent (730).

Depleția de K^+ (consecință a hiperaldosteronismului secundar) explică astenia, tulburările gastrointestinale, tulburările de conductibilitate și de ritm cardiac (1262), precum și parezele sau paraliziile musculare, uneori foarte grave (730). Depleția de K^+ poate explica poliuria întîlnită, ocazionînd uneori episoade de deshidratare acută.

Litiaza urinară este inițial produsă de sărurile de calciu, ca urmare a hipercalcemiei rezultate din acțiunea acidozei asupra osului (27, 546). Ea este facilitată de alcalinitatea urinilor, precum și de scăderea eliminării urinare de citrat (91, 1103, 1373, 1459). Pielonefrita cronică survine deseori ca o complicație a litiazei. După ani de evoluție, pe lîngă insuficiența tubulară, se adaugă și insuficiența glomerulară ca urmare a scoaterii din funcție a unui număr de nefroni.

Modificările biologice sînt multiple. Acidoza metabolică este caracteristică (scăderea pH-ului și a HCO_3^- plasmatic), avînd un grad variabil. Aceasta contrastează cu pH-ul urinar crescut, consecință a scăderii aciditățiititrabile și, într-o oarecare măsură, a

secreției de NH_4^+ (eliminare scăzută a ionilor H^+). Clorul plasmatic este crescut, acidoza metabolică îmbrăcînd aspectul hipercloremic.

Acțiunea acidozei asupra metabolismului osului explică: hipercalciuria (normalizabilă prin administrare de bicarbonat), creșterea activității fosfatazelor alcaline, scăderea fosfaților plasmatici, scăderea citraturiei. De remarcat că citratemia și de obicei și calcemia sînt normale.

Potasemia este scăzută datorită potasuriei crescute (644, 1450). Depleția de K^+ pare a fi secundară hiperaldosteronismului (434), produsă ca urmare a tendinței la scăderea lichidului extracelular, consecință a defectului de reabsorbție a Na^+ și de afectare a mecanismului acidifierii (594). Creșterea secreției de aldosteron apără volumul extracelular, stimulînd reabsorbția de Na^+ cu prețul eliminării excesive de K^+. Corecția acidozei și refacerea volumului extracelular printr-un tratament cu soluții alcaline însă nu corectează totdeauna hiperaldosteronismul și pierderea de potasiu (1132). Este posibil ca pierderea de potasiu să fie legată direct de tulburarea eliminării ionului H^+ (1044). Scăderea secreției ionilor H^+ ar fi compensată de eliminarea crescută a ionilor K^+ (1259).

Tulburarea de concentrare urinară (poliuria rezistentă la hormonul antidiuretic) este mai mult sau mai puțin constantă. Ea poate fi funcțională (prin hipopotasemie și/ori hipercalciurie), fie organică, dată de nefrocalcinoză (1044).

În unele cazuri se mai pot evidenția disfuncții tubulare, ca: scăderea Tm_G, a Tm_{PAH}, precum și existența unei proteinurii de tip tubular.

Mecanismul apariției acidozei tubulare distale este legat de incapacitatea acestui segment al nefronului de a dezvolta un gradient suficient al concentrației ionilor H^+. După cum remarcă Pitts (1262), capacitatea de transport renal al ionilor H^+ în nefroni în ansamblul său nu este foarte scăzută, existînd însă o scădere a capacității realizării unui gradient de concentrare a acestor ioni, din celula tubulară către lumen. Se știe că ionii H^+ sînt schimbați cu Na^+ de-a lungul întregului nefron. La nivelul segmentului proximal, capacitatea transportului este mare (85% din Na^+ se reabsoarbe aici), dar nu permite realizarea unei concentrații intraluminale a ionilor H^+ mai mare de două, trei ori față de concentrația lor plasmatică. Acest mecanism se asociază bine cu reabsorbția bicarbonatului, care are loc la acest nivel în proporție de 80—90% din cantitatea filtrată. Pentru ca reabsorbția HCO_3^- să fie completă, este nevoie de un sistem capabil să stabilească un gradient important de concentrație a ionilor H^+. Situat la nivelul tubului distal, acest mecanism asigură recuperarea HCO_3^- care scapă tubului proximal (aproximativ 15% din cantitatea filtrată), eliminînd în același timp ionii H^+ sub formă de aciditate titrabilă. Acest mecanism este deficient în acidoza tubulară distală. Se pare că reabsorbția proximală a HCO_3^- este normală. Defectul de reabsorbție distală însă se va solda cu o eliminare urinară echivalînd cu 5—10% din cantitatea filtrată, producînd acidoza hipercloremică caracteristică (1141). Este de remarcat totuși că posibilitatea de secreție a ionilor H^+ de către tubul distal nu este limitată prin ea însăși, întrucît perfuzia de fosfat neutru (30, 1348, 1436, 1513, 1762) crește aciditatea titrabilă proporțional cu creșterea tampoanelor urinare (434), fără însă a produce corectarea acidozei sistemice.

Scăderea gradientului ionilor H^+ celulă tubulară-lumen va avea două consecințe: un $\not{p}H$ urinar mare în raport cu acidoza și realizarea unui bilanț pozitiv al ionilor H^+, cu apariția acidozei respective. Acidoza metabolică ce rezultă

stimulează singurul mecanism distal rămas normal prin care pot fi eliminați ioni H^+, și anume secreția NH_4^+. Deși inițial (27, 1256) s-a presupus că secreția NH_4^+ este scăzută, s-a observat ulterior (479, 1348) că în raport cu valoarea pH-ului urinar ea este crescută. Scăderea în valoare absolută a eliminării urinare de NH_4^+ se datorește pH-ului urinar crescut, care face ca cea mai mare parte a NH_3 produs prin dezaminarea glutaminei să părăsească rinichiul prin vena renală. Blocajul enzimatic în procesul de producție renală a $NH_3 - NH_4^+$ presupus inițial (1763) nu a fost ulterior confirmat.

Tulburarea existentă în acidoza tubulară distală (și probabil și în cea proximală) a mai fost pusă în legătură și cu o posibilă deficiență în activitatea anhidrazei carbonice (434, 1689). Împotriva ei se înscriu datele care arată că perfuzia de fosfat crește secreția ionilor H^+, sugerînd că mecanismul prin el însuși nu este alterat (30, 1348, 1437, 1513, 1762). În plus, administrarea acetazolamidei (inhibitor al anhidrazei carbonice) acestor bolnavi crește încă și mai mult pH-ul urinar (827). Aceasta arată indirect că activitatea renală a anhidrazei carbonice există, fapt confirmat direct de Yaffe și col. (1763) care, pe țesut renal recoltat prin biopsie de la un copil cu acidoză tubulară distală, au găsit o activitate normală a acestei enzime. O anhidrază carbonică eritrocitară inactivă a fost evidențiată de Shapira și col. (1466) într-o familie cu acidoză tubulară renală.

În fine, unele defecte enzimatice ale ciclului Krebs, limitînd producția energetică necesară schimburilor ionice (1763) sau unele alterări funcționale sau poate organice ale tubului distal (663), fac imposibilă crearea unui gradient important al ionilor H^+ între celula tubulară și lumenul tubular. Dacă la individul normal, scăderea pH-ului urinar la 4,4 față de pH-ul plasmatic de 7,4 înseamnă un gradient al ionilor H^+ de 1 : 1000, în acidoza tubulară renală distală acest gradient scade la 1 : 100 și chiar 1 : 10 (434, 475, 780, 1262).

Tratamentul acidozei tubulare distale include o serie de măsuri care vizează scăderea aportului de acizi (dietă săracă în aminoacizi sulfurați, fosfoproteine și fosfolipide), precum și asigurarea unui aport suplimentar de alcaline sub formă de bicarbonat ori citrat de Na^+ sau K^+. Doza folosită variază, în general, între 2 și 6 g/zi în raport cu răspunsul obținut pe cîțiva parametri: pH și HCO_3^- plasmatic (se vizează normalizarea lor), precum și pe calciurie (scăzută pînă la valori normale). Vitamina D și un supliment de calciu vor fi prescrise în vederea limitării leziunilor osoase existente.

Rezultatele tratamentului sînt în multe cazuri bune. Efecte favorabile se înregistrează la copii mici pe dezvoltarea staturo-ponderală și pe leziunile osoase. Litiaza și nefrocalcinoza deja formate sînt leziuni, în general, ireversibile. Totuși Huth (768) arată că după $2^1/_2$ ani de tratament intensiv al unui caz cu acidoză tubulară renală cu citrat, calcifierile renale existente au scăzut ca intensitate. Avînd în vedere acest potențial de reversibilitate relativă (434), tratamentul trebuie să fie continuu și de lungă durată. Prognosticul este bun dacă diagnosticul și tratamentul sînt precoce, înainte de instalarea leziunilor ireversibile. În absența tratamentului, bolnavii evoluează aproape totdeauna către insuficiență renală cronică, secundară nefrocalcinozei și pielonefritei cronice cu care se asociază.

5. Acidoza tubulară primitivă proximală (tip II) simplă

În această categorie sînt incluse acidozele tubulare renale care prezintă următoarele caracteristici: apar ca urmare a alterării mecanismului proximal de acidifiere urinară, adică a reabsorbției de bicarbonat; apar în copilărie și nu sînt secundare unei cauze cunoscute; nu se asociază cu alterarea altor funcții tubulare.

Respectînd cele patru criterii, această formă de acidoză tubulară este mai rar întîlnită. Cele mai multe acidoze tubulare proximale sînt *secundare*, multe dintre acestea fiind tulburări complexe, afectînd și alte funcții tubulare. Boala se întîlnește mai frecvent la sexul masculin decît la cel feminin (1044, 1525).

Manifestările *clinice* sînt mai sărace decît cele întîlnite în tipul distal. Pe primul plan stă o întîrziere izolată de creștere. Celelalte tulburări întîlnite în acidoza tubulară renală distală lipsesc. Fără a avea o explicație a fenomenului, leziunile osoase descrise în tipul distal nu se observă, deși acidoza metabolică plasmatică este tot așa de evidentă. Se consideră că datorită acidității mai scăzute a urinii acestor bolnavi există o protecție împotriva litiazei și nefrocalcinozei (730). Poliuria și hipopotasemia lipsesc.

Modificările *biologice* sînt destul de sărace. În afara acidozei metabolice (scăderea pH-ului și HCO_3^- plasmatic) și a tulburărilor de acidifiere urinară alte modificări lipsesc. Modificările de acidifiere urinară sînt caracteristice: dacă HCO_3^- plasmatic este mai mare decît pragul de reabsorbție al bicarbonatului (adică peste 20 mEq/l), acesta va apărea în urină, iar pH-ul urinar va rămîne la valori crescute; dimpotrivă, dacă HCO_3^- plasmatic este scăzut, sub pragul de reabsorbție proximală a bicarbonatului (adică sub 15—18 mEq/l), pH-ul urinar scade la 5 sau sub 5. Bicarbonatul urinar lipsește (663).

Mecanismul de apariție al acidozei tubulare proximale este legat de scăderea pragului renal pentru bicarbonat, care la rîndul său poate fi în legătură cu o tulburare în reabsorbția proximală de Na^+. Înțelegerea acestui mecanism necesită cunoașterea particularităților de filtrare și reabsorbție a HCO_3^-. În mod normal, aproximativ 4000 mEq HCO_3^- sînt filtrați în glomeruli (986) și tot atîția reabsorbiți proximal (85%) și distal (15%). Dacă concentrația plasmatică a HCO_3^- este crescută (1259) se constată că pragul de reabsorbție a HCO_3^- este stabil. Cantitatea reabsorbită este de 25—27 mEq/l filtrat glomerular, cifră care este egală cu valoarea normală a HCO_3^- plasmatic (1601). Orice cantitate de HCO_3^- filtrată în glomerul care depășește această valoare va fi eliminată în urină (urină alcalină). Reabsorbția tubulară activă a HCO_3^- este limitată nu de posibilitățile maximale de transfer (așa cum se întîmplă pentru celelalte reabsorbții active), ci datorită concentrației fixe a ionului HCO_3^- în lichidul în care el se reabsoarbe, adică în plasmă (664).

Reabsorbția proximală a HCO_3^-, cantitativ cea mai importantă, poate urma pasiv reabsorbția activă de Na^+ conform gradientului electric creat. Transferul HCO_3^- pare a fi mai rapid decît cel al Cl^- (care urmează același gradient electric), datorită intervenției anhidrazei carbonice (1259, 1436). Dacă intervenția acesteia la nivelul tubului proximal este pusă la îndoială (1318) la nivelul tubului distal, participarea ei este unanim recunoscută (664).

În acidoza tubulară renală proximală, la o concentrație normală a HCO_3^- plasmatic, o cantitate apreciabilă este pierdută în urină. Întrucît reabsorbția

proximală a HCO_3^- este incompletă (fig. 97), o cantitate mai mare din el ajunge în tubul distal. Depășirea capacității limitate de reabsorbție distală a HCO_3^- va face ca acesta să apară în urină. În plus, întrucît reabsorbția distală a HCO_3^- este maximală, cea mai mare parte a ionilor H^+ secretați aici va fi utilizată pentru reabsorbția bicarbonatului. În acest fel, H^+ disponibil pentru scăderea pH-ului urinar (prin formare de aciditate titrabilă și NH_4^+) rămîne cantitativ insuficient.

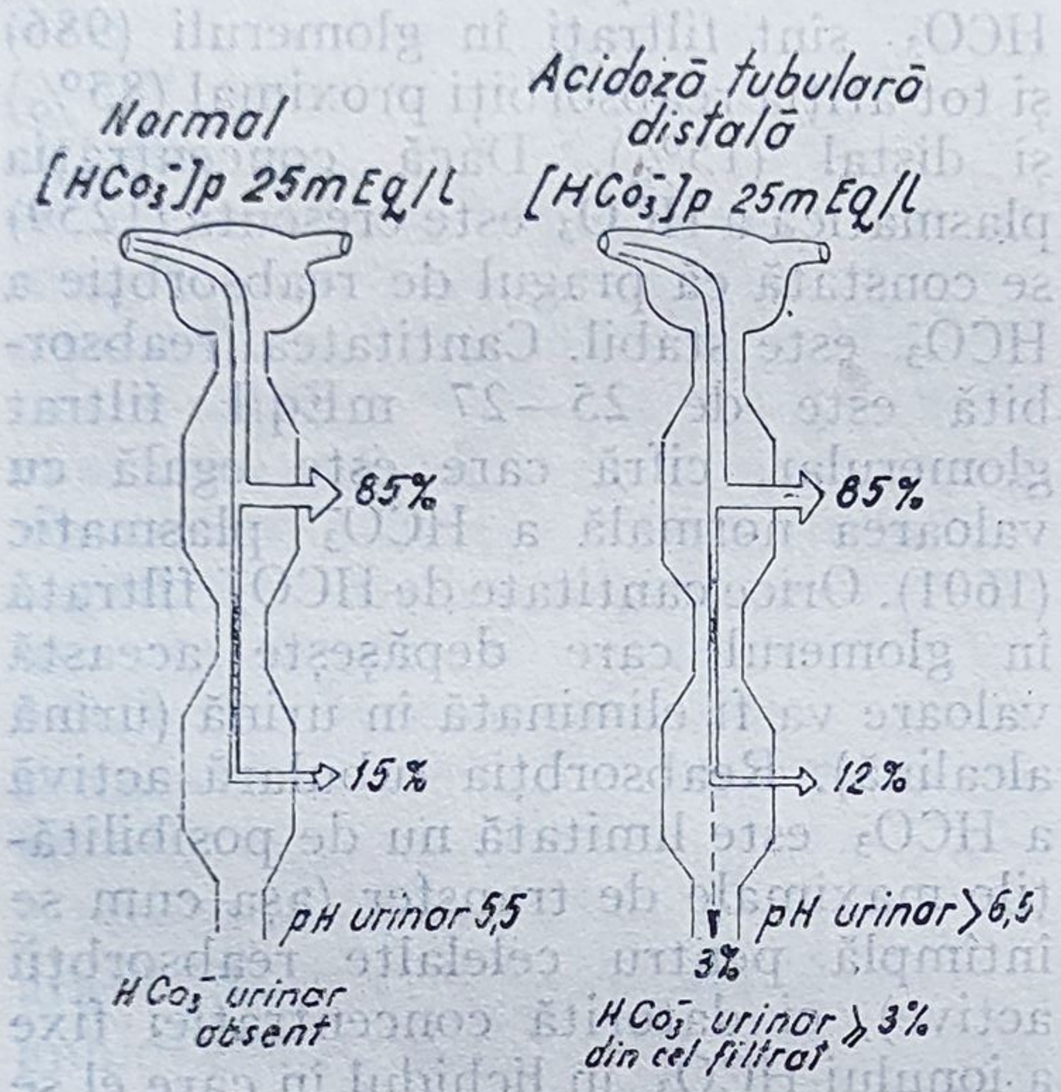


Fig. 97 — *Mecanismul acidozei renale tubulare renale distale.*

Funcția tubulară distală pare a fi normală. Acest lucru este susținut de valorile mici ale pH-ului urinar, care apar atunci cînd HCO_3^- plasmatic este scăzut în jur de 15 mEq/l. În această situație cantitatea de HCO_3^- filtrat în glomeruli va fi mai mică. Funcția de reabsorbție proximală, deși deficitară, va face față cantității filtrate, astfel încît bicarbonatul ajuns în tubul distal va fi cantitativ normal. Reabsorbția bicarbonatului va fi completă, activitatea titrabilă și producția de NH_4^+ vor fi bune, iar pH-ul urinar va scădea sub 5. Întrucît acidoza stimulează producția de NH_4^+, cea mai mare parte a ionilor H^+ se vor elimina sub această formă.

Tratamentul acidozei tubulare renale proximale este simplu și eficient. El vizează corectarea acidozei prin administrare de bicarbonat ori citrat de Na^+. Cantitățile necesare sînt mari, în jur de 10—15 g/24 h (1160, 1527). Sub acest tratament întîrzierea în creștere dispare, iar prognosticul este în general bun. Tiazidicele (prin contracția volumului extracelular, crește pragul renal al bicarbonatului și scade calciuria) pot avea un efect favorabil (630). Multe tubulopatii proximale urmărite în timp prezintă o netă tendință de regresiune spontană (630).

6. Acidoza tubulară primitivă proximală cu tulburări complexe de transport tubular

Acidoza metabolică face parte din sindromul biologic al unor boli grave ale copilului, ca sindromul Fanconi, sindromul Lowe, sindromul Lignac și sindromul Wilson. În toate acestea, pe lîngă alte tulburări există și o disfuncție tubulară multiplă. Acidoza este expresia alterării mecanismului proximal de conservare a bicarbonatului (1068, 1391, 1524).

a) **Sindromul Fanconi** (numit și sindromul de Toni-Debré-Fanconi) a fost descris inițial de Toni (423) și bine delimitat apoi de Fanconi (499). Sindromul cuprinde: hiperfosfaturie (cu

hipofosfatemie), aminoacidurie, glicozurie și acidoză hipercloremică.

Etiologia sindromului nu este cunoscută. Au fost descrise atît cazuri familiale, cît și sporadice. Transmisia genetică poate fi recesivă sau dominantă (175).

Patogenetic, deficitul de bază pare a fi legat de rezistența la efectele vitaminei D, întrucît dozele mari ale acestei vitamine scad calciul fecal, restabilesc parțial transportul tubular al aminoacizilor, glucozei și fosfaților și ameliorează acidoza și hipopotasemia (1165).

Modificările histologice caracteristice se întîlnesc la nivelul tubului proximal, mai scurt decît normal și conectat cu glomerulul printr-un segment îngust. Leziunile de vacuolizare din tubul distal pot fi secundare hipopotasemiei.

Manifestările *clinice*, care apar după primele 6 luni de viață, cuprind: întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală, astenie, poliurie (cu deshidratare consecutivă), vărsături, constipație și febră. Semnele osoase ale rahitismului apar în ciuda administrării de vitamină D.

Biologic pot exista numeroase tulburări: hipofosfatemie cu hiperfosfaturie, acidoză hipercloremică și hipopotasemie (secundară acidozei). Fosfatazele alcaline pot fi crescute. Aminoaciduria este importantă (sînt prezenți în urină peste 10 aminoacizi), iar glicozuria prezentă în ciuda glicemiei normale. Aciduria organică se întîlnește adeseori, în timp ce proteinuria este inconstantă. De obicei, pH-ul urinar este crescut, aciditatea titrabilă și amoniul sub valorile normale, în timp ce bicarbonatul eliminat este crescut.

Tratamentul cuprinde doze mari de vitamină D (25 000—400 000 U/zi) și corecția acidozei și hipopotasemiei, prin administrarea unui amestec de citrat de Na^+ și K^+ (5 mEq/kg corp/zi). Doza de alcaline va fi modificată în raport cu răspunsul apreciat prin dozarea HCO_3^- plasmatic. Potasiul trebuie administrat chiar dacă nu există hipopotasemie, întrucît aceasta poate apărea prin aportul mare de Na.

Prognosticul bolii este cu atît mai grav, cu cît boala apare la vîrstă mai mică. După cîțiva ani de evoluție (cu ameliorări pasagere sub tratament), moartea poate surveni prin apariția insuficienței renale cronice.

b) **Sindromul Lowe** (981), numit și distrofia oculocerebrorenală, este o boală rară caracterizată prin: întîrziere mintală, hipotonie, cataractă, glaucom, acidurie organică, aminoacidurie și scăderea producției renale de amoniu. Aceasta din urmă este responsabilă de acidoza metabolică și tulburările metabolismului fosfocalcic (rahitism vitaminorezistent). Glicozuria și proteinuria se întîlnesc uneori (1046, 1350).

Sindromul Lowe este o variantă mai complexă a sindromului Fanconi (1055). Boala este transmisă genetic, printr-o genă legată de sex (apare numai la sexul masculin).

Tratamentul constă în administrarea unor doze mari de vitamină D, asociate cu suplimente de Ca și Na.

c) **Sindromul Lignac** (954) se mai numește cistinoză sau sindrom Fanconi cu cistinoză. Boala se caracterizează prin tabloul clinic al sindromului Fanconi, asociat cu prezența cristalelor de cistină în diferite organe (1165). Se presupune că alterările tubulare similare celor din sindromul Fanconi ar fi rezultatul efectului nefrotoxic al cristalelor de cistină. Nu se cunoaște leziunea biochimică ce tulbură metabolismul cistinei. Cristalele sale pot fi evidențiate în sistemul reticuloendotelial (ficat, splină, ganglioni, măduvă osoasă), în celulele tubulare renale, cornee și conjunctivă.

Tratamentul bolii este similar cu cel al sindromului Fanconi. Prognosticul este grav. Puțini din copiii cu

această boală depășesc vîrsta de 8 ani (1165). Tratamentul cu acetazolamidă poate avea oarecare influență favorabilă (286).

d) **Boala Wilson**, numită și degenerescența hepatolenticulară, este consecința unei erori înnăscute în metabolismul proteic, care duce la afectarea predominentă a creierului, ficatului și rinichiului. Defectul moștenit autosomal recesiv constă într-o tulburare a sintezei ceruloplasminei (o α_2-globulină), transportorul cuprului în organism. Cupremia este scăzută. Absorbția intestinală și eliminarea renală a metalului sînt crescute. Depozitele întîlnite în special în creier și ficat explică simptomatologia obișnuită (sindrom neurologic complex și ciroză hepatică).

Depozitele de cupru în rinichi pot duce la leziuni tubulare exprimate prin aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie și creșterea excreției de bicarbonat (1165). Aceasta explică acidoza tubulară renală care poate fi întîlnită uneori (145, 556).

Tratamentul vizează scăderea depozitelor de Cu din țesuturi (cantitatea acestuia în organism depășește valoarea normală de 150 mg). Dieta va fi hiperproteică (crește eliminarea urinară) și săracă în alimente bogate în Cu (ficat, crustacee, nuci, ciocolată). D-penicilamina, chelator al Cu (crește eliminarea sa urinară) sau 2,3-dimercaptopropanolul (BAL) trebuie administrate cu prudență datorită efectului loc toxic (1677).

7. Acidozele tubulare (proximale și distale) secundare

Acidozele tubulare renale pot să apară în cele mai variate afecțiuni, de obicei ca o tulburare secundară în tabloul complex al bolii. La baza lor stau modificările anatomice care survin la nivelul tubului renal (proximal și/ori distal), de obicei printr-o acțiune nefrotoxică (tabelele LXIII și LXIV).

a) **Cauzele toxice** sînt numeroase. Un efect nefrotoxic afectînd transportul tubular poate fi întîlnit în intoxicația cu uraniu, cadmiu, plumb, acid oxalic, acid mandelic, fosfor, mercur (434, 1044, 1178, 1204), diacromon, 6-mercaptopurină, toluen (1573), acetazolamidă (1205), consumul de tetraciclină expirată (547), amfotercin B (1057, 1219, 1546), colestiramină (863). Mecanismul lor de producere pare a fi legat de alterarea epiteliului tubular în sensul creșterii permeabilității membranei luminale la ionul H^+, care va retrodifuza din lumenul tubular în celulele

TABELUL LXIII

Acidozele tubulare renale distale secundare

1. Cauze toxice:
   - Hg, toluen
   - amfotercin B
   - intoxicație cu vitamina D

2. Afecțiuni renale:
   - uropatie obstructivă
   - pielonefrită cronică
   - rinichi polichistic
   - nefrocalcinoză
   - transplantul renal
   - implant ureterosigmoidian

3. Cauze imunologice:
   - sindrom Sjögren
   - lupus eritematos diseminat
   - boală Hodgkin, sarcoidoză
   - hepatită cronică activă
   - ciroză biliară primitivă
   - crioglobulinemie

4. Alte cauze:
   - anemie falciformă

TABELUL LXIV

Acidozele tubulare renale proximale secundare

1. Cauze toxice:
   - Pb, Cd și alte metale grele
   - diacrom
   - 6-mercaptopurină
   - tetraciclină alterată
   - colestiramină

2. Cauze imunologice:
   - sindrom Sjörgren
   - mielom multiplu
   - amiloidoză

3. Cauze metabolice:
   - intoleranță la fructoză
   - glicogenoze
   - galactozemie
   - alcaptonurie
   - tirozinemie

4. Alte cauze:
   - osteopetroză
   - sindrom nefrotic grav
   - rahitism carențial

tubulare, scăzînd fluxul net al secreției lor.

b) **Leziuni tubulare** apărute în cadrul unor afecțiuni renale, ca: uropatii obstructive (1044), rinichi polichistic (730), unele pielonefrite cronice (434, 478, 479, 912) sau după transplantul renal (1731), nefrocalcinoza secundară intoxicației cu vitamină B (514), toate pot altera mecanismul de acidifiere tubulară în același fel.

c) **Leziuni tubulare** traduse prin alterarea mecanismelor de acidifiere tubulară distale sau proximale pot apărea în numeroase *boli de sistem*, ca urmare a depozitelor de material imun la nivelul tubilor renali. Acidozele tubulare renale sînt întîlnite mai ales în bolile autoimune însoțite de hipergamaglobulinemie (1040, 1205, 1304, 1576, 1735). Unele (sindromul Sjögren, mielomul multiplu, amiloidoza) produc o acidoză tubulară proximală, în timp ce altele (lupusul eritematos diseminat, boala Hodgkin, hepatita cronică activă, ciroza biliară primitivă, crioglobulinemia) produc o acidoză tubulară distală (316a, 946, 1205, 1662). Tulburarea mecanismului de acidifiere urinară pare a fi expresia acțiunii complexelor autoimune asupra tubului renal. Talel (1576) a putut pune în evidență la acest nivel, prin tehnica imunofluorescenței, complexele imune IgG, modificări observate și la șobolanii imunizați cu suspensii de rinichi omolog (860). De asemenea, Pasternack și col. (1214), la bolnavi cu sindrom Sjögren și acidoză tubulară renală, au putut evidenția în ser anticorpi reacționînd cu numeroase antigene și în special cu cele tubulare. Este posibil ca depozitele de IgG observate *in vivo* să reprezinte anticorpii combinați cu antigenul prezent în membrana celulară (1133). Asemenea depozite pot explica și acidozele tubulare distale sau proximale apărute după transplantul renal (1731).

d) **Cauzele metabolice** includ o serie de afecțiuni, ca: intoleranța la fructoză (550, 1131), galactozemia (868), glicogenozele (1044), cistinoza (286), tirozemia (1044), alcaptonuria (434), și produc de obicei o acidoză tubulară distală.

e) **Alte cauze** de acidoză tubulară renală, comunicate ocazional, sînt: anemia drepanocitară (867, 1133, 1193), osteopetroza (644, 1644), sindromul nefrotic grav (1044), rahitismul carențial (644, 646, 1716, 1737), sarcoidoza (439) și ciroza hepatică (316, 1470, 1662).

8. Acidozele tubulare (proximale şi distale) funcţionale

În această categorie sînt incluse o serie de acidoze tubulare care cel puţin iniţial nu au un suport organic. Cele mai frecvente sînt legate de o disfuncţie endocrină (paratiroidiană, corticosuprarenală, tiroidiană) sau de o tulburare electrolitică (hipopotasemie şi hipercalcemie). Acidoza tubulară tranzitorie a nou-născutului şi acidoza tubulară întîlnită în post trebuie, de asemenea, incluse în această categorie.

a) **Hiperparatiroidismul.** Prin acţiunea sa asupra unor funcţii tubulare de transport ionic, hormonul paratiroidian poate să modifice echilibrul acidobazic (1103). O schiţă de acidoză metabolică la bolnavii cu hiperparatiroidism, sau chiar absenţa alcalozei metabolice ce se întîlneşte în mod obişnuit la bolnavii prezentînd o hipercalcemie, trădează tulburarea echilibrului acidobazic (1600). O acidoză sistemică uşoară, însoţită de o pierdere urinară crescută de bicarbonat (care explică insuficienţa de acidifiere a urinii), se întîlneşte frecvent în osteomalacie cu hiperparatiroidism secundar (336, 538, 540, 1043, 1142, 1765). Din 44 bolnavi cu adenom paratiroidian Massry şi col. (1043) întîlnesc o acidoză hipercloremică în 11 cazuri (25%). Tulburările sînt reversibile prin paratiroidectomie, atestînd caracterul lor funcţional (336, 1143). Dealtfel hiperparatiroidismul se însoţeşte de o alcaloză metabolică (132).

Mecanismul acidozei tubulare din hiperparatiroidism pare legat de o acţiune de inhibiţie a hormonului paratiroidian asupra reabsorbţiei de bicarbonat (900, 1142, 1730). Într-adevăr, administrarea de parathormon la indivizi normali produce o creştere a pH-ului urinar şi o excreţie fracţională crescută a bicarbonaţilor urinari (1133). Perfuzînd un extract paratiroidian, atît la om cît şi la cîini paratiroidectomizaţi, Hellman şi col. (708a) demonstrează o creştere marcată a pH-ului urinar şi o scădere a acidităţii titrabile şi a secreţiei de NH_4^+ care se instalează la 10—30 min de la începutul perfuziei. Administrarea hormonului paratiroidian asociată cu producerea unei acidoze metabolice prin administrare de NH_4Cl permite obţinerea unei scăderi importante a pH-ului urinar (1133). Secvenţele posibile ale mecanismului de producere a acidozei metabolice în această situaţie sînt redate în fig. 98. Trebuie totuşi avut în vedere faptul că în multe cazuri de hiperparatiroidism, nefropatia hipercalcemică pe care o induce poate să ducă la o acidoză tubulară secundară (514).

b) **Insuficienţa corticosuprarenală.** Această tulburare poate produce o acidoză metabolică (850) cu un tablou biologic evocînd o acidoză tubulară renală (893), în care însă K^+ plasmatic este crescut. Acelaşi lucru poate fi observat şi în hiperaldosteronism (1228). Meca-

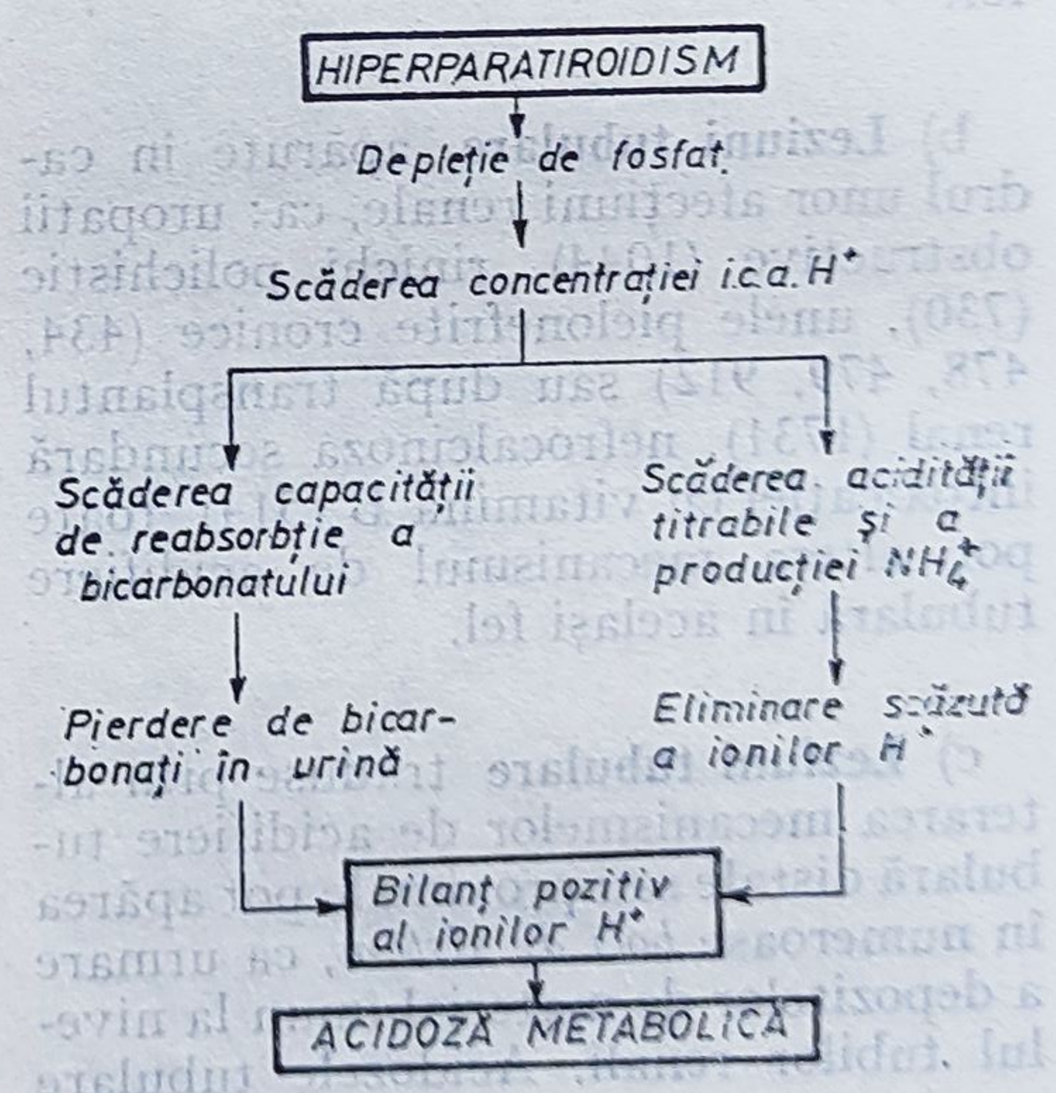


Fig. 98 — *Mecanismul de producere a acidozei metabolice din hiperparatiroidism.*

nismul deficitului distal de secreție a ionilor H^+ și scăderea reabsorbției proximale de HCO_3^- sînt legate probabil de modificările induse în schimburile ionice ce au loc aici (1205). Se știe că suprarenalectomia scade aciditatea titrabilă și producția tubulară de amoniu (1415, 1784), ca urmare a posibilei modificări a permeabilității membranei mitocondriale la glutaminază (1697).

c) **Hipopotasemia.** Depleția de K^+ poate juca un rol în afectarea capacității renale de acidifiere urinară, fără ca aceasta să fie de mărimea celei întîlnite în acidoza tubulară (434). Deși o hipopotasemie poate să crească uneori secreția acidă renală (730), în unele cazuri, datorită posibil unor modificări structurale specifice rinichiului kaliopenic (774), se poate instala o scădere a gradientului de pH transtubular împotriva căruia pot fi secretați ionii H^+ (1393).

d) **Postul prelungit.** Se știe că după cîteva zile de post absolut, poate fi evidențiată o acidoză metabolică de obicei moderată (1096, 1098), produsă de hiperproducția de corpi cetonici și, într-o oarecare măsură, de creștere a lactaților plasmatici. Schloeder și Stinebaugh (1428) și Klahr și col. (859) evidențiază în aceste situații o scădere a capacității de acidifiere urinară. Se știe că în timpul postului eliminările urinare de Na^+ și K^+ sînt crescute (226, 1096), posibil ca urmare a hipersecreției de glucagon (63).

e) **Acidoza tranzitorie a nou-născutului.** Se știe că în raport cu valorile echilibrului acidobazic întîlnite la adult, nou-născuții prezintă caracteristicile unei acidoze mixte, respiratorii și metabolice. Tulburările acidobazice secundare travaliului și nașterii dispar în primele 24 de ore, persistînd o alcaloză respiratorie moderată și o ușoară acidoză metabolică timp de cîteva zile (850). La nou-născuți, în special la prematuri, cu sindrom de tulburare respiratorie, o acidoză respiratorie și/ori metabolică (52, 853) se întîlnește adeseori (648, 839). Ea a fost pusă pe seama acumulării în sînge a unor acizi organici, în special acidul lactic (1511, 1661). Prezența unei capacități renale scăzute de excreție a ionilor H^+ la un nivel normal al HCO_3^- plasmatic a fost propusă ca o explicație a acestei tulburări (850, 853).

Acidoza zisă „fiziologică" a nou-născutului apare de obicei în cursul celei de-a treia săptămîni, îndeosebi la prematuri (1561). Mecanismul său a fost pus pe seama unei „imaturități renale" a mecanismelor homeostatice de reglare acidobazică (850, 853). Se știe că la nou-născuții cîntărind mai puțin de 2100—2500 g, numărul nefronilor este sub cel normal (1514a), iar performanțele nefronilor individuali pot fi influențate de unii factori, ca dimensiunea lor, filtratul glomerular, fluxul sanguin tubular, vascularizația, dezvoltarea enzimatică, disponibilitatea de tampoane etc. (850). Totuși participarea acestora în inducerea acidozei metabolice nu se cunoaște cu precizie. Faptul că ea nu apare în primele zile, ci după aproximativ 3 săptămîni s-ar putea explica prin necesitatea epuizării rezervelor tampon ale organismului nou-născut, printr-un bilanț pozitiv al ionilor H^+, mic dar persistent.

Este aproape sigur că acidoza metabolică a nou-născutului sau cea care apare în prima lună nu au totdeauna același mecanism. Sînt cazuri în care elementul esențial este constituit de hiperproducția de ioni H^+. Pe baza unor studii ample, Kildberg (850, 853) a arătat că, în mod obișnuit, acidoza metabolică întîlnită la prematurii aflați pe o dietă echilibrată nu se datorește incapacității rinichiului de a excreta ioni H^+, ci unei producții endogene

crescute de acizi, ca urmare a fazei catabolice prelungite însoțite de un bilanț azotat negativ.

Pe lîngă aceste cazuri, cele cuprinse sub așa-zisa „acidoză fiziologică" a nou-născutului (1044) recunosc patogenetic o insuficiență de eliminare a ionilor H^+. Deși această eliminare este calitativ normală (pH-ul urinar poate să coboare sub 5,0), pe plan cantitativ, excreția maximă a ionilor H^+ este mai scăzută decît cea a copilului mai vîrstnic (1044). Capacitatea întîlnită la adulți nu este atinsă decît către sfîrșitul primului an (1514a). Pragul renal de reabsorbție a HCO_3^- este scăzut (1124), datorită unor factori ce influențează transportul de Na^+ (și implicit de HCO_3^-) în segmentul proximal al tubului. Reabsorbția deficitară de HCO_3^- poate fi leziunea biochimică caracteristică acidozelor tubulare renale „idiopatice" ale copilului.

16

Acidoza respiratorie

1. Introducere

Acidoza respiratorie se caracterizează prin creșterea cantității de CO_2 dizolvată în plasmă, realizînd o presiune parțială $> 40 \pm 2$ mmHg în sîngele arterial. Tulburarea poate evolua cu un $\not{p}$H normal (acidoză respiratorie compensată) sau cu un $\not{p}$H sanguin scăzut (acidemie respiratorie sau acidoză respiratorie decompensată). În ambele situații este foarte probabil că locul central în geneza tulburărilor existente la această categorie de bolnavi îl are *hipercapnia per se* și nu *acidemia* pe care o produce (999). Al treilea element fiziopatologic important, prezent în toate cazurile, *hipoxemia*, trebuie avut totdeauna în vedere atunci cînd dorim să avem o interpretare cît mai corectă a simptomatologiei prezente.

Acidoza respiratorie a fost recunoscută mult mai tîrziu decît cea metabolică. Mac Donald (999) citează datele lui Hoover care în 1913 asociază tulburările ventilației alveolare cu creșterea $\not{p}CO_2$ alveolar, precum și cele ale lui Scott din 1920, care la 2 bolnavi cu emfizem pulmonar marcat găsește, paralel cu creșterea $\not{p}CO_2$, o creștere proporțională a bicarbonatului plasmatic. Măsurătorile paralele ale $\not{p}$H-ului și gazelor sanguine efectuate după 1925 au permis individualizarea tulburărilor acidobazice de origine pulmonară, precum și raportul său cu gradul de insuficiență respiratorie.

2. Insuficiența respiratorie

Insuficiența respiratorie se caracterizează prin scăderea $\not{p}O_2$ și a saturației O_2 în sîngele arterializat (hipoxemie), asociată sau nu cu creșterea $\not{p}CO_2$ (hipercapnie). Vorbim de insuficiență respiratorie *latentă* atunci cînd hipoxemia și hipercapnia apar numai în condiții de efort și de insuficiență respiratorie *manifestă*, cînd aceste tulburări sînt prezente și în repaus. Există numeroase situații în care alterarea unuia sau altuia dintre mecanismele pulmonare ce concură la îndeplinirea schimburilor gazoase (ventilație, perfuzie și difuziune) nu se traduce prin tulburări ale homeostaziei gazelor sanguine, întrucît pulmonul este un organ care posedă mari rezerve funcționale. Se apreciază că rezervele ventilatorii solicitate în condiții de efort maxim reprezintă de 15—20 ori valorile de repaus, iar perfuzia pulmonară poate să crească cu de 5—6 ori debitul bazal. În plus se știe că difuziunea

O_2 și CO_2 prin interfața alveolară a capilarului se face rapid. Deși sîngele capilar este expus în mod normal la aerul alveolar pentru o perioadă de aproximativ 0,75 s, echilibrarea completă a gazelor se realizează în mai puțin de 0,3 s (809). Devine, deci, evident că pentru ca insuficiența respiratorie cronică să apară, procesele patologice care alterează unul sau mai multe din funcțiile pulmonare trebuie să fie deosebit de importante, reprezentînd de obicei etapa finală a unor afecțiuni ce evoluează de multă vreme.

Insuficiența respiratorie este un sindrom *funcțional* care poate fi întîlnit în numeroase afecțiuni pulmonare sau extrapulmonare, care tulbură desfășurarea normală a schimburilor gazoase la nivelul membranei alveolo-capilare. Se obișnuiește a se împărți insuficiențele respiratorii în raport cu mecanismele fiziopatologice alterate, și anume: prin tulburări de *distribuție* (dezechilibrul între ventilație și perfuzie) întîlnit în emfizemul pulmonar, bronșita cronică, bronhobronșiolită sau în bronhopneumonie; prin tulburări de *difuziune* (transfer dificil al O_2 prin membrana alveolo-capilară), ca urmare a micșorării suprafeței de schimb gazos sau/și modificarea anatomică a membranei, situații întîlnite în fibrozele pulmonare difuze și întinse; prin *scurt-circuit vascular* (contaminarea sîngelui arterializat cu sînge venos), așa cum se întîmplă în anevrismele arterio-venoase intrapulmonare, în pneumonii, atelectazii etc.; prin *hipoventilație alveolară* (ventilarea insuficientă a majorității sau a tuturor unităților funcționale pulmonare, care determină o creștere a pCO_2 și o scădere a pO_2 alveolar), lucru întîlnit în afecțiunile pulmonare ce produc procese obstructive severe la nivelul căilor aeriene mici, precum și în numeroase tulburări ale actului respirator de origine extrapulmonară.

Insuficiențele respiratorii prin tulburări de distribuție, de difuziune sau prin scurtcircuit vascular nu se însoțesc de obicei cu o creștere a pCO_2, singura tulburare fiind scăderea pO_2. Principalul mecanism prin care se produce o alterare a homeostaziei ambelor gaze respiratorii este *hipoventilația alveolară*. În această din urmă tulburare, aportul insuficient de aer proaspăt în alveole determină o scădere a pO_2 și o creștere a pCO_2 alveolar (fig. 99). În această situație nu se observă un gradient în concentrația gazelor între alveolă și capilar, echilibrarea făcîndu-se corect, dar la valorile patologice ale gazelor existente în

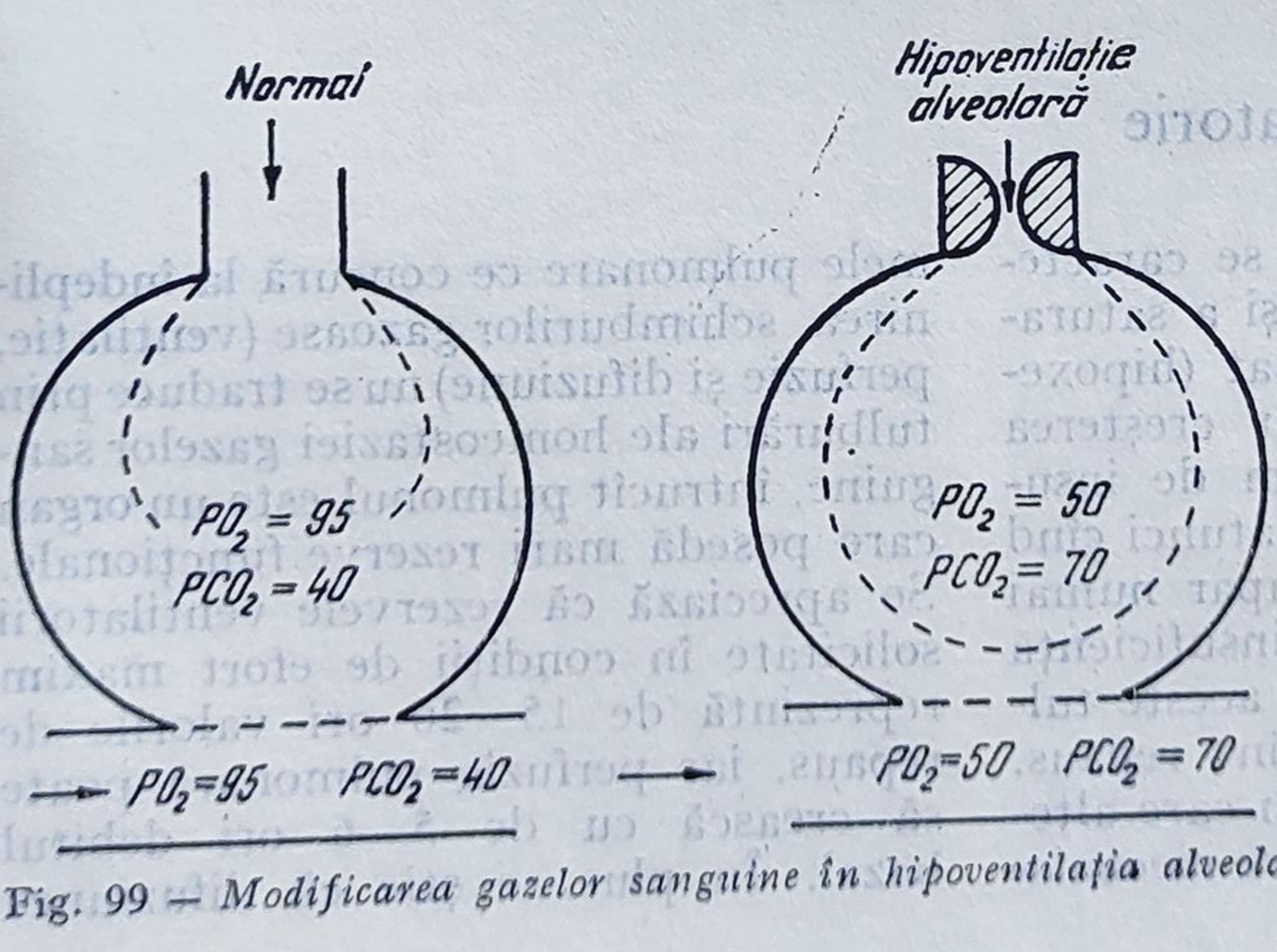


Fig. 99 — *Modificarea gazelor sanguine în hipoventilația alveolară.*

alveole. Rezultatul va fi scăderea pO_2 și a saturației O_2 și creșterea pCO_2. Schimburile respiratorii se desfășoară într-un regim de echilibru patologic. Sîngele părăsește pulmonul incomplet saturat cu O_2 și incomplet depurat de excesul de CO_2.

Caracteristicile respiratorii ale sindromului de hipoventilație alveolară cuprind: scăderea ventilației maxime (sub 40% din valoarea teoretică, de obicei sub 45 l/min); creșterea spațiului mort funcțional și a volumului rezidual; creșterea rezistenței pulmonare la flux (a travaliului rezistiv) și, deci, a travaliului ventilator. Creșterea rezistenței la flux se datorește turbulenței în circulația curentului de aer, consecință a modificărilor geometriei căilor aeriene prin îngustarea lumenului lor. În mod obișnuit, „travaliul ventilator specific" (coeficient rezultat din raportarea travaliului ventilator la ventilația alveolară) este de 0,04 kgm/l. O creștere a acestei valori de peste 10—12 ori valoarea normală, ajungînd deci la 0,4 kgm/l, corespunde practic totdeauna unei hipoventilații alveolare suficiente a altera concentrația gazelor sanguine. Creșterea travaliului ventilator, prin care organismul caută să restabilească concentrația normală a gazelor sanguine, poate avea, în această situație, efectul opus, întrucît „costul în oxigen al respirației" este crescut, iar producția de CO_2 ce derivă din activitatea mușchilor respiratori poate depăși cantitatea de CO_2 eliminată prin creșterea ventilației alveolare.

În insuficiența respiratorie cronică prin hipoventilație alveolară, creșterea pCO_2 este totdeauna precedată de o scădere a pO_2. Creșterea pCO_2 poate fi dată fie de scăderea ventilației alveolare (în condițiile în care producția tisulară este normală sau crescută), fie de un debit crescut de CO_2 (producție tisulară mărită), în condițiile în care ventilația alveolară este normală ori scăzută. În fig. 100, reprodusă după Mc Donald (999), se observă că menținerea pCO_2 la un nivel constant atunci cînd producția sa crește, necesită o accentuare a ventilației. Această relație (debit CO_2-ventilație) este exprimată sub forma „fracției alveolare a CO_2".

Fracția alveolară a

$$CO_2 = \frac{\text{debitul } CO_2/\text{min}}{0{,}83 \times \text{ventilația alveolară}}.$$

Fracția alveolară a CO_2 poate fi transformată în pCO_2:

pCO_2 = fracția alveolară a CO_2 × (pres. atm. în mmHg — pH_2O alveolar).

pH_2O alveolar la temperatura corpului este de 47 mmHg.

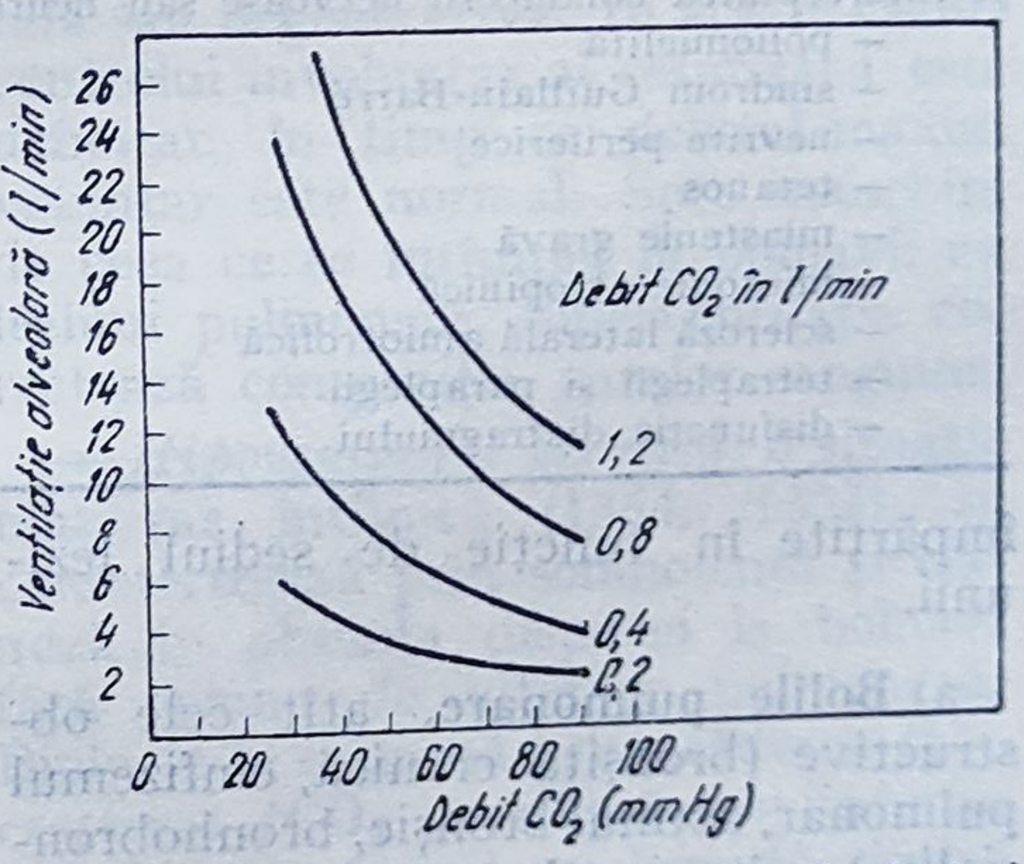


Fig. 100 — *Relația dintre ventilația alveolară și debitul de CO_2/min, după Mc Donald, 1965 (999).*

3. Cauzele hipoventilației alveolare

Sindromul hipoventilației alveolare poate fi întîlnit în numeroase circumstanțe. Cele mai importante sînt indicate în tabelul LXV. Ele au fost

TABELUL LXV

Cauzele hipoventilației alveolare

1. Boli pulmonare
   a) Bronhopneumopatie obstructivă
      — bronșită cronică
      — emfizem pulmonar
      — astm bronșic
      — leziuni obstructive ale căilor aeriene
   b) Boli pulmonare restrictive
      — pneumonii interstițiale
      — sarcoidoză
      — sclerodermie
      — insuficiență cardiacă congestivă
      — pahipleurite întinse
      — fibroze pulmonare
      — boala membranelor hialine
2. Afecțiuni ale cutiei toracice
      — obezitate
      — cifoscolioză
      — spondilită anchilopoetică
      — intervenții pe torace
      — hemotorax, pneumotorax
3. Alterarea mecanismului central de control respirator
      — hipoventilație primară
      — narcolepsie
      — supradozare de narcotice, barbiturice, tranchilizante
      — anestezie
      — encefalită epidemică
      — poliomielită bulbară
      — traumatisme craniene
4. Interceptarea conducerii nervoase sau neuromusculare
      — poliomielită
      — sindrom Guillain-Barré
      — nevrite periferice
      — tetanos
      — miastenie gravă
      — miotonie atropinică
      — scleroză laterală amiotrofică
      — tetraplegii și paraplegii
      — disfuncția diafragmului

împărțite în funcție de sediul leziunii.

a) **Bolile pulmonare,** atît cele obstructive (bronșita cronică, emfizemul pulmonar, astmul bronșic, bronhobronșiolita), cît și cele restrictive (pneumonii interstițiale, sarcoidoză, sclerodermie etc.) reprezintă principalele cauze de insuficiență respiratorie cronică și de hipoventilație alveolară (478, 518, 999, 1116, 1118, 1322, 1567, 1588, 1772). În această categorie poate fi inclusă și boala membranelor hialine (51), deși un rol important în producerea hipercapniei și hipoxemiei îl au și tulburările de difuziune. Întrucît acidoza respiratorie întîlnită în această situație este importantă (*p*H-ul de obicei scade sub 7,20 și uneori sub 7,15), tulburările de ventilație alveolară joacă probabil rolul cel mai important.

b) **Afecțiunile cutiei toracice** reprezintă o a doua categorie de boli în care hipoventilația alveolară poate fi o cauză de acidoză respiratorie.

— *Obezitatea* (264, 302, 349, 804, 811, 957, 1226, 1279, 1467, 1523) pro-

duce un sindrom de hipoventilaţie alveolară (825) ca o reacţie de adaptare la dificultatea de a respira. Alterarea complianţei totale a sistemului respirator (în primul rînd prin scăderea distensibilităţii structurilor toraco-alveolare) şi creşterea rezistivităţii inerţiale toraco-pulmonare reclamă forţe de 2—4 ori mai mari pentru îndeplinirea actului respirator (1279). Datorită scăderii randamentului muşchilor respiratori, energia folosită pentru ventilaţia fiziologică poate ajunge la 26,5 kgm/l/min, faţă de 0,8—1,9 kgm/l/min (1279). Se ajunge astfel ca travaliul respirator necesar deplasării cutiei toracice să devină exagerat chiar în repaus. Pentru a păstra un mod de respiraţie mai economic, obezul este nevoit să-şi limiteze volumul respirator curent, rămînînd astfel într-o stare de hipoventilaţie cronică, ameliorată pentru perioade scurte de timp de hiperventilaţia voluntară (1279). Evident, tulburările respiratorii sînt proporţionale cu gradul obezităţii (490), fiind cel mai bine exprimate în aşazisul „sindrom Pickwik" (272). Consecinţele directe ale hipoxemiei şi hipercapniei sînt dispneea, cianoza şi poliglobulia. Semnele neurologice (cefaleea, fibrilaţiile musculare, somnolenţa caracteristică) au o semnificaţie mai puţin elucidată. Toleranţa crescută a obezului la o pCO_2 mai mare se datoreşte scăderii sensibilităţii centrului respirator la acest stimul.

— *Cifoscolioza* (2, 666, 1279, 1617), prin deformarea şi rigidizarea toracică pe care o produce, se însoţeşte frecvent de insuficienţa respiratorie cronică prin scăderea volumului respirator şi hipoventilaţia alveolară.

— *Spondilita anchilopoetică* (678,989, 1279), prin anchilozele articulaţiilor costovertebrale şi deformarea toracelui, realizează o insuficienţă respiratorie, patogenetic asemănătoare cu cea întîlnită în cifoscolioze. Limitarea funcţiei respiratorii devine evidentă de obicei numai la efort (1279).

— *Intervenţiile pe torace* (149, 523), pneumotoraxul sau hemotoraxul (999) pot constitui uneori cauze de hipoventilaţie alveolară şi acidoză respiratorie.

c) **Alterarea mecanismului central** de control respirator şi interceptarea *transmisiei stimulilor* către muşchii respiratori merită o menţiune specială, întrucît produc o insuficienţă respiratorie la indivizii „cu plămînii normali" (1153). Originea centrală a sindromului de hipoventilaţie alveolară se poate afirma numai după înlăturarea existenţei leziunilor pulmonare obstructive, a tulburărilor în distribuţia şi difuziunea gazelor sau a unor paralizii a muşchilor respiratori.

Centrul respirator poate fi deprimat *funcţional* (ca de exemplu în retenţia cronică de CO_2) sau *anatomic* prin leziuni bulbare de natură infecţioasă, inflamatorie, vasculară, traumatică, tumorală sau degenerativă. În aceste cazuri controlul involuntar al respiraţiei este deficitar, în timp ce debitul maxim voluntar este normal. Spre deosebire de ceea ce se întîmplă la bolnavii cu leziuni pulmonare, hiperventilaţia corectează compoziţia gazelor sanguine.

— *Hipoventilaţia primară*, o situaţie mai rar întîlnită (1354, 1352), se caracterizează prin somnolenţă şi cianoză în absenţa dispneei la bolnavi fără semne de alterare pulmonară. Biologic se exprimă prin scăderea pO_2, creşterea pCO_2 şi acidoză respiratorie. Poliglobulia şi creşterea hematocritului sînt expresii ale reacţiei compensatorii la hipoxemia cronică.

— *Narcolepsia*, ca şi somnul profund, poate duce la apariţia modificării gazelor sanguine (563). Bolnavii cu narcolepsie aflaţi în stare de veghe prezintă modificările funcţionale ale centrilor respiratori întîlnite la indi-

vizii normali în timpul somnului (1279). Hipoventilația pe care o prezintă, și care se exprimă prin scăderea pO_2 și creșterea pCO_2, se datorește unei sensibilități scăzute a centrilor respiratori la CO_2.

— *Supradozarea de narcotice* sau *barbiturice* (999) sau *anestezia* (263, 738, 1028, 1543) poate duce la decompensarea echilibrului acidobazic prin retenție de CO_2, îndeosebi la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică stabilizată, de multe ori necunoscută (999).

— *Traumatismele craniene* (364) sau *encefalita epidemică* (459, 573) pot altera, tranzitoriu sau definitiv, funcția centrilor respiratori, explicînd în aceste situații sindromul de hipoventilație alveolară întîlnit uneori.

— *Poliomielita bulbară* poate duce la tulburări respiratorii prin leziuni în substanța reticulată, cu scăderea sensibilității centrului respirator la CO_2 (1414). În unele cazuri pot apărea leziuni ale chemoreceptorilor situați la nivelul centrului respirator (962, 1572). Ele se manifestă sub forma unor neregularități de ritm, amplitudine respiratorie sau o incoordonare a grupelor musculare respiratorii (1279).

d) **Interceptarea conducerii nervoase și neuromusculare** poate fi întîlnită în cele mai variate afecțiuni.

— *Poliomielita*, de astă dată prin paraliziile musculaturii respiratorii (301, 466, 624, 1118, 1603), în special paralizia diafragmului (878), la care se poate asocia o scădere a suprafeței alveolare pulmonare, prin aspirația secrețiilor ocazionată de paraliziile faringolaringiene sau obstrucția laringelui prin căderea limbii, produce o insuficiență respiratorie de obicei acută, care poate fi evidențiată în 20—50% din cazuri (1279).

— *Poliradiculonevrita Guillaine-Barré* (1279), *nevritele periferice* (231), *tetanosul* (309) pot produce uneori tulburări ale respirației însoțite de acidoză gazoasă.

— *Miastenia gravă* (186, 1279, 1365) ca și *miotonia atrofică* (134, 474, 904) se pot complica cu insuficiență respiratorie acută prin paralizia musculaturii respiratorii sau prin întîrzierea relaxării mușchiului contractat. În cea de-a doua afecțiune a fost implicată și o scădere a sensibilității centrului respirator (294, 1218), întrucît respirația în oxigen scade ventilația de repaus, deși hipercapnia persistă.

— *Scleroza laterală amiotrofică* (1220), prin degenerările neuronilor motori din măduva dorsală și hipotonia musculaturii toracice, precum și *tetraplegiile și paraplegiile* produse prin leziuni situate mai superior (639) pot realiza o hipoventilație alveolară cu creșterea pCO_2 și scăderea pO_2 alveolar (1279).

— *Disfuncția diafragmului* poate surveni în cursul paraliziei frenicului sau în insuficiența diafragmului. Ea produce tulburări respiratorii importante datorită faptului că 60% din cantitatea de aer mobilizată în cursul unor respirații profunde cade în seama excursiei diafragmului. Insuficiența diafragmului este o boală congenitală, produsă de o muscularizare incompletă a membranei pleuroperitoneale, asociată frecvent cu alte anomalii. Răspunsul contractil scăzut al diafragmului la excitația electrică a frenicului indică o alterare atît a nervului, cît și a mușchiului respectiv (16, 216, 1355). Această afecțiune trebuie deosebită de tulburările în funcția diafragmului survenite prin blocarea anestezică a plexului brahial, prinderea tumorală sau nevrita frenicului, precum și de traumatismele toracice sau ale coloanei (1279).

4. Mecanismul acidozei din insuficiența respiratorie

Deși molecula CO_2 nu conține în structura sa ionul H^+, în organism ea este totdeauna un acid potențial ca urmare a reacției 34, (657):

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+.$$

Întrucît H_2CO_3 este în echilibru cu pCO_2, starea acidobazică va fi modificată printr-o modalitate exprimată în ecuația Henderson-Hasselbalch (relația 38):

$$pH = 6{,}10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3] \times [CO_2]}.$$

Aceasta înseamnă că o creștere a pCO_2 scade pH-ul (acidemie) iar o scădere a sa îl crește (alcalemie). Astfel, produsul $[H^+] \times [HCO_3^-]$ este proporțional cu pCO_2, iar la o pCO_2 dată, există o relație inversă între concentrația H^+ și HCO_3^-. Cînd ventilația alveolară este scăzută în raport cu producția de CO_2, pCO_2 crește și echilibrul reacției (34) este deplasat la dreapta, iar concentrația H^+ în lichidele organismului tinde să crească. Această creștere depinde de capacitatea proceselor de tamponare fizicochimică și de capacitatea rinichiului de eliminare a ionilor H^+. Cînd ventilația alveolară este crescută, echilibrul reacției se deplasează către stînga. Scăderea concentrației H^+ depinde de capacitatea tampoanelor de a elibera H^+ și a rinichiului de a-i reține (1322).

Întrucît pCO_2 depinde atît de producția tisulară, cît și de ventilația alveolară, evident, o creștere a sa poate fi dată fie de o creștere a producției tisulare, fie de o scădere a eliminării pulmonare. În general, producția de CO_2 este relativ constantă, măsurînd în 24 ore aproximativ 24 000 mEq. Pentru eliminarea acestor cantități mari și pentru menținerea unei pCO_2 constante, pulmonul asigură un volum respirator curent de 6 l/min. Prin aceștia, aportul de O_2/min la o presiune barometrică de 760 mmHg este de 250 ml (asigurîndu-se o saturație cu O_2 a sîngelui arterial de 95—97,5% și o pO_2 în jur de 100 mmHg), iar eliminarea de CO_2/min de 200 ml (asigurîndu-se o pCO_2 în jur de 40 mmHg). Date fiind cantitățile mari de CO_2 eliminate pe minut, scăderea acută sau cronică a eliminării CO_2 va duce la o creștere proporțională a pCO_2 în sînge și în consecință la o acidoză respiratorie fie decompensată (cu acidemie) atunci cînd mecanismele compensatorii nu au putut interveni sau nu au avut timp să o facă (instalare acută a tulburării), fie compensată (fără acidemie) atunci cînd tulburarea s-a instalat lent, iar mecanismele compensatorii (în special renale) au intervenit eficient.

Hipercapnia acută. Schwartz (1433) arată că expunerea a 7 voluntari la 1 atm cu 7% și 10% CO_2 a fost în general bine suportată pentru perioade de timp ce nu depășeau 1 h. Disconfortul respirator înregistrat la concentrația de 10% CO_2 după 1/2 h devine marcat la o concentrație de 20% CO_2, limitînd experimentul la 20 min. Un *steady state* nou al echilibrului acidobazic a fost înregistrat la 10 min după expunerea respectivă. După cum se observă în tabelul LXVI, întocmit pe baza datelor lui Schwartz (1433), în perioada acută creșterea HCO_3^- plas-

TABELUL LXVI

Modificările concentrației ionilor $[H^+]$ și $[HCO_3^-]$ plasmatic înregistrate la 7 voluntari expuși la concentrații crescute de CO_2, după Schwartz (1433)

	pCO_2 mmHg	H^+ nM/l	HCO_3^- mEq/l
— Control	39 ± 0,9	38 ± 0,6	24,4 ± 0,3
— 7% CO_2	53 ± 1,5	49 ± 1,0	25,9 ± 0,3
— 10% CO_2	78 ± 2,2	68 ± 2,0	27,3 ± 0,8

matic, ca expresie a mecanismului de compensare extrarenală ce intervine, este relativ ineficient. Creşterea discretă a HCO_3^- plasmatic este rezultatul redistribuţiei acestui anion în diferitele sectoare hidroosmolare ale organismului. Întrucît această creştere este mică, între pCO_2 şi concentraţia H^+ va exista o relaţie lineară: creşterea pCO_2 cu 1 mmHg creşte concentraţia H^+ cu 0,77 nEq/l (1433, 1772).

Schwartz (1433) a putut determina valorile limită ale concentraţiei ionilor H^+ şi HCO_3^- la diferite presiuni parţiale a CO_2, în care intră cu probabilitate de 95% răspunsul anticipat la hipercapnia acută (tabelul LXVII). Din aceste date reiese că pentru o anumită creştere a pCO_2 întîlnită la bolnavi, orice concentraţie a HCO_3^- sub 24 mEq/l ori peste 29 mEq/l va indica prezenţa unei acidoze ori alcaloze metabolice supraadăugate. În fig. 101 sînt indicate schematic modificările în relaţia pCO_2 — HCO_3^- în sîngele arterial, la pCO_2 variind între 40 şi 70 mmHg. Faza acută a expunerii la o pCO_2 de 70 mmHg este indicată de linia A—B. Se observă că $[HCO_3^-]$ plasmatic creşte foarte puţin, crescînd în schimb mult concentraţia $[H^+]$. Este situaţia întîlnită în hipercapnia severă acută (acidoza respiratorie pură). Întrucît o astfel de creş-

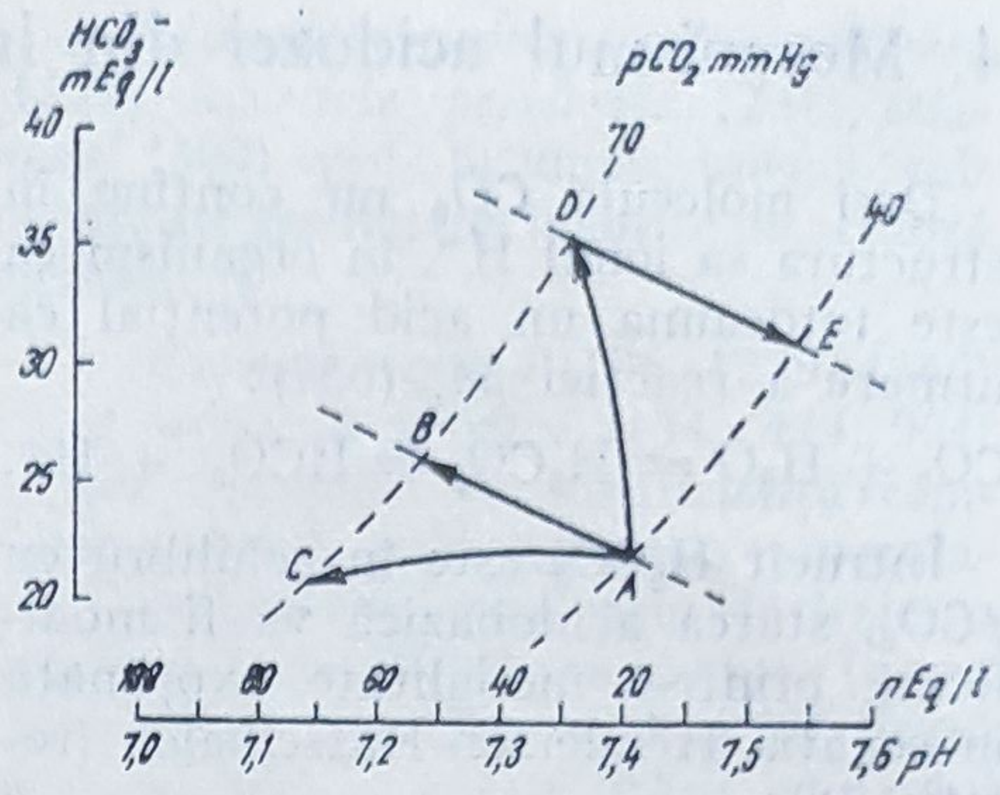


Fig. 101 — *Reprezentarea schematică a modificărilor H^+ şi HCO_3^- plasmatic în insuficienţa respiratorie acută (linia A—B), în insuficienţa respiratorie cronică subcompensată (A—B) sau compensată (D—E). Linia DC indică o acidoză lactică suprapusă peste o insuficienţă respiratorie acută, după Refsum, 1966 (1322).*

tere a pCO_2 se însoţeşte de regulă cu o scădere marcată a pO_2 (fig. 102), hipoxemia consecutivă va duce frecvent la formare de acid lactic (758, 1092, 1241, 1322). În această situaţie parametrii acidobazici se vor deplasa nu pe direcţia A—B, ci pe direcţia A—C. Intervenţia mecanismelor compensatorii renale în faza cronică a acidozei respiratorii va deplasa concentraţia HCO_3^-, şi deci a H^+, pe aceeaşi izobară a pCO_2 de 70 mmHg, către punctul D.

Hipercapnia cronică. În condiţiile creşterii lente a pCO_2, intervenţia

TABELUL LXVII

Valorile extreme ale concentraţiei ionilor $[H^+]$ şi $[HCO_3^-]$ în cursul unei hipercapnii acute la om (1433)

pCO_2	H^+			HCO_3^-	
	nM/l		pH	mEq/l	
40	35,7	41,9	7,45	22,8	26,8
50	43,5	49,5	7,36	24,1	27,5
60	51,4	57,2	7,29	25,1	27,9
70	58,8	65,0	7,23	25,7	28,5
80	66,2	73,0	7,18	26,2	28,9
90	73,6	81,2	7,13	26,5	29,2

— Aceste limite conţin, cu o probabilitate de 95%, răspunsul anticipat în cursul unei hipercapnii acute necomplicate.

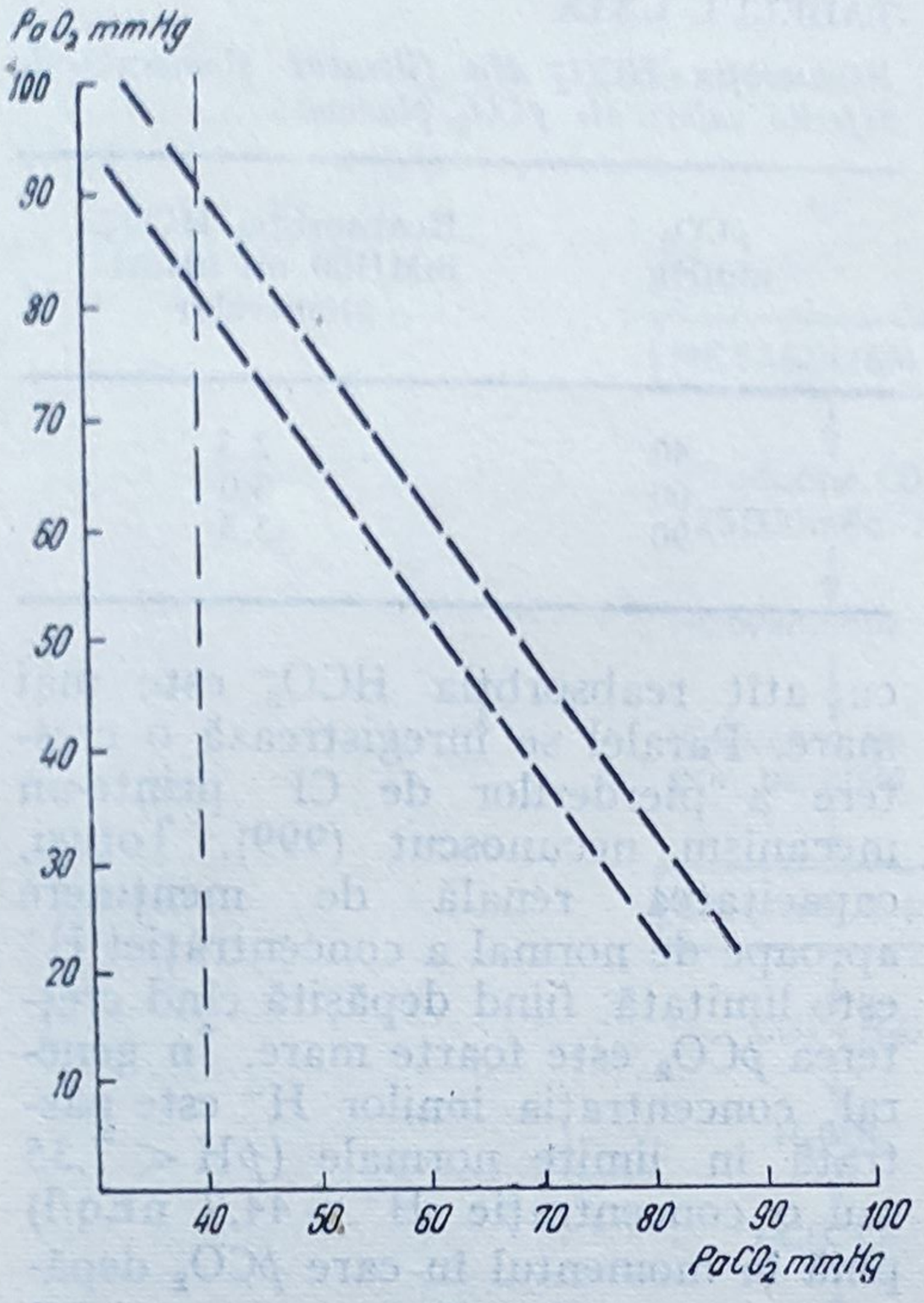


Fig. 102 — *Creșterca pCO_2 este precedată de scăderea pO_2, modificat după Paillard; 1974 (1204).*

mecanismelor compensatorii renale (eliminare crescută de H^+ și producție suplimentară de HCO_3^-) va modifica concentrația plasmatică atît a HCO_3^- cît și a H^+. Este bine stabilit în prezent (1433) că generarea renală de HCO_3^- în hipercapnia cronică este un mecanism important de adaptare, care pentru a interveni necesită, după cum vom vedea, o oarecare perioadă de timp. Eficiența acestui mecanism a fost documentată experimental de Schwartz (1434) pe cîini expuși o perioadă mai lungă de timp (zile) la 3 concentrații de CO_2 (tabelul LXVIII). Se poate observa că la o pCO_2 dată, concentrația HCO_3^- este mai mare decît cea întîlnită în hipercapnia acută, în timp ce concentrația H^+ este mai mică. Dacă relația $pH - pCO_2$ este tot liniară, panta ecuației de regresie este mult mai mică. Pentru fiecare mmHg creștere a pCO_2, concentrația H^+ va fi mai mare cu numai 0,32 nEq/l (1433). Date similare au fost înregistrate și la om (1772).

TABELUL LXVIII

Modificările parametrilor acidobazici plasmatici la cîinii cu hipercapnie cronică

CO_2 inspirat	0%	7%	12%	17%
— Zile de expunere	8	7	8	7
— pCO_2, mmHg	34	55	74	111
— H^+, nM/l	35,7	43,4	48,6	60,3
— pH	7,45	7,36	7,31	7,22
— HCO_3^-, mEq/l	22,3	30,5	36,4	44,1

5. Compensarea renală a acidozei respiratorii cronice

Dacă pCO_2 rămîne crescută o perioadă mai lungă de timp, progresiv, acidemia plasmatică scade ca urmare a intervenției mecanismului compensator renal îndeplinit prin eliminarea crescută de H^+ și generarea unor cantități suplimentare de HCO_3^-. Datele experimentale la cîini arată că instalarea acestor reacții compensatorii are loc la 24—48 h, atingînd maximul în 3—4 zile (1276, 1441, 1443, 1560). Aceleași modificări se întîlnesc în mod

obișnuit în insuficiența respiratorie cronică (1322). În cazurile necomplicate, datorită creșterii marcate a HCO_3^- plasmatic pH-ul se va apropia de valorile normale. După cum se observă în fig. 103 în care este redată relația dintre pH-ul arterial și HCO_3^- plasmatic la 12 bolnavi cu bronhopneumopatie cronică obstructivă stabilizată și la 14 cu bronhopneumopatie cronică acutizată, în prima situație pH-ul plasmatic este apropiat de cel normal. Scăderile pH-ului se înregistrează însă în momentul în care creșterea pCO_2 produsă de acutizarea procesului a fost bruscă și imposibil de compensat printr-o creștere a HCO_3^- plasmatic.

Mecanismul de compensare renală (fig. 104) constă în eliminarea crescută de ioni H^+ ca aciditate titrabilă și amoniu (1772) și o producție suplimentară de HCO_3^-. Se apreciază (595, 620, 999, 1305) că producția suplimentară de HCO_3^- se datorește unei creșteri a reabsorbției sale (tabelul LXIX). Răspunsul se observă atît la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică, cît și la indivizii normali (240, 437, 595, 620, 999, 1118). Cu cît durata creșterii pCO_2 este mai mare,

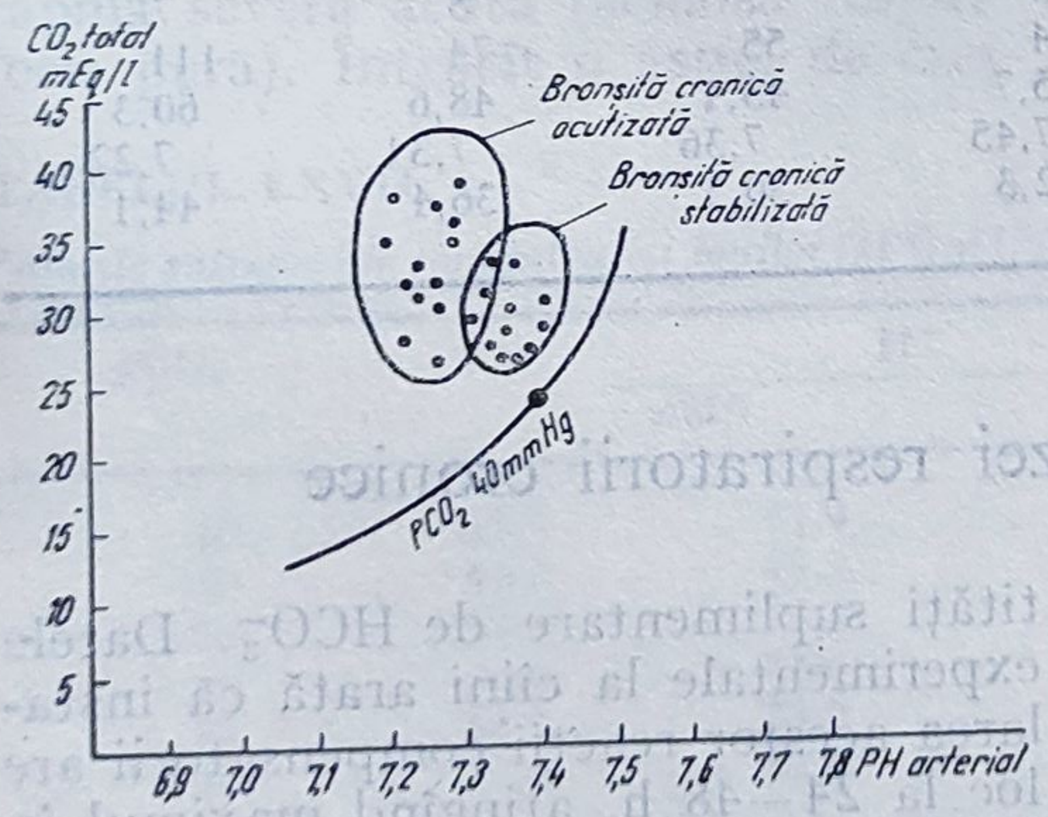


Fig. 103 — *Creșterea acută a pCO_2 modifică pH-ul arterial mai mult decît creșterea sa cronică.*

TABELUL LXIX

Reabsorbția HCO_3^- din filtratul glomerular la diferite valori ale pCO_2 plasmatic

pCO_2 mmHg	Reabsorbția HCO_3^- mM/100 ml filtrat glomerular
40	2,3
60	3,0
90	3,5

cu atît reabsorbția HCO_3^- este mai mare. Paralel se înregistrează o creștere a pierderilor de Cl^- printr-un mecanism necunoscut (999). Totuși, capacitatea renală de menținere aproape de normal a concentrației H^+ este limitată, fiind depășită cînd creșterea pCO_2 este foarte mare. În general, concentrația ionilor H^+ este păstrată în limite normale (pH < 7,35 sau o concentrație $H^+ > 44,7$ nEq/l) pînă în momentul în care pCO_2 depășește 60 mmHg. Ea este invariabil mai mare decît concentrația normală cînd pCO_2 crește peste 70 mmHg, iar concentrația HCO_3^- atinge valori de 35—39 mEq/l (1323, 1327, 1328). După cum se observă în tabelul LXX în care sînt înscriși parametrii acidobazici în 24 bronhopneumopatii obstructive cu insuficiență respiratorie constantă, cu o singură excepție, valorile maxime ale HCO_3^- plasmatic sînt în jur de 38 mEq/l, la bolnavi la care pCO_2 este de aproximativ 70 mmHg. În multe cazuri însă, chiar la valori mai mici ale pCO_2, pH-ul poate fi scăzut sub limita inferioară a normalului, datorită unei insuficiente compensări renale (1323, 1367, 1368). O supracompensare renală a acidozei respiratorii poate sta la baza apariției unei alcaloze metabolice (869, 1322, 1325).

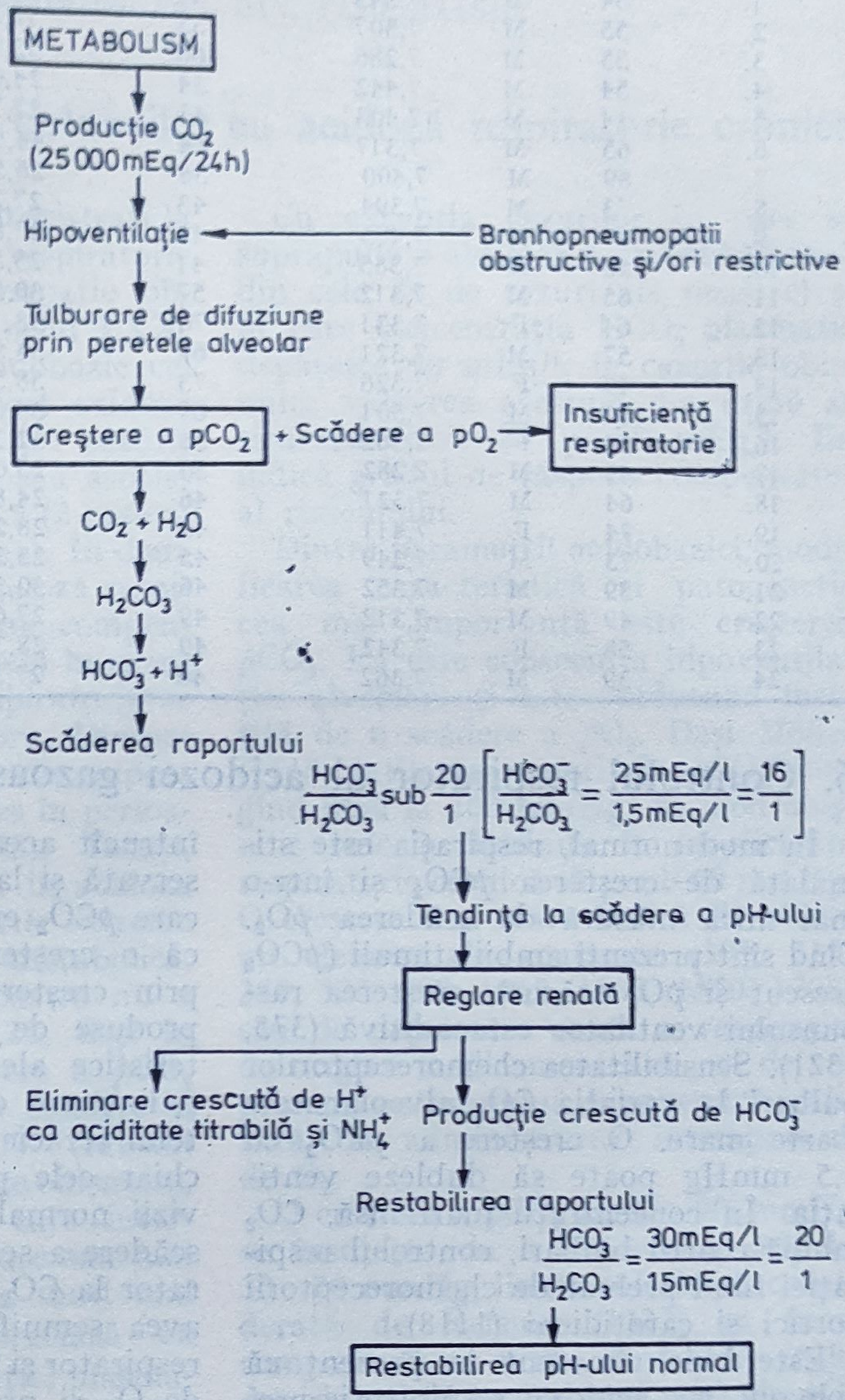


Fig. 104 — *Mecanismul compensator renal în tulburările acidobazice primare respiratorii.*

TABELUL LXX

Parametrii acidobazici și respiratori în 24 de cazuri cu bronhopneumopatie obstructivă

Nr. crt.	Virstă	Sex	pH actual	pCO_2 mmHg	HCO_3^- mEq/l	Capacitatea vitală %	VEMS %
1.	54	M	7,343	44	31,2	64	70
2.	55	M	7,307	33	19,8	56	60
3.	55	M	7,286	66	32,9	42	42
4.	54	M	7,442	34	24,0	38	50
5.	34	M	7,403	43	27,7	26	50
6.	65	M	7,317	84	44,9	32	39
7.	89	M	7,400	36	26,5	54	52
8.	73	M	7,394	43	27,2	67	41
9.	47	M	7,405	43	27,8	49	55
10.	56	M	7,385	41	25,5	56	52
11.	65	M	7,312	57	30,3	62	57
12.	61	F	7,331	70	38,1	47	50
13.	57	M	7,321	68	35,9	39	41
14.	49	F	7,326	73	38,5	47	39
15.	61	M	7,301	67	34,0	59	42
16.	59	F	7,362	56	32,3	69	57
17.	45	M	7,282	50	25,0	67	53
18.	64	M	7,321	46	24,8	66	51
19.	74	F	7,411	43	28,2	71	63
20.	73	M	7,349	45	25,3	64	59
21.	39	M	7,352	46	30,3	65	54
22.	49	M	7,312	49	27,6	61	52
23.	58	F	7,342	49	28,3	64	50
24.	39	M	7,362	46	27,3	66	67

6. Controlul respirator al acidozei gazoase

În mod normal, respirația este stimulată de creșterea pCO_2 și într-o mai mică măsură de scăderea pO_2. Cînd sînt prezenți ambii stimuli (pCO_2 crescut și pO_2 scăzut), creșterea răspunsului ventilator este aditivă (375, 1321). Sensibilitatea chemoreceptorilor bulbari la variația CO_2 alveolar este foarte mare. O creștere a pCO_2 cu 1,5 mmHg poate să dubleze ventilația. În concentrații mari însă, CO_2 inhibă centrii bulbari, controlul respirației fiind preluat de chemoreceptorii aortici și carotidieni (1118).

Este bine cunoscut în prezent că bolnavii cu acidoză respiratorie prezintă un răspuns ventilator sub normal la inhalarea de CO_2 (126, 147, 302, 318 a, 435, 518, 999, 1118, 1296). Fenomenul pare mai complex decît o simplă scădere a sensibilității centrului respirator la modificările de pCO_2, întrucît această tulburare a fost observată și la bolnavii emfizematoși la care pCO_2 era normală (999). Se pare că o creștere a efortului respirator, prin creșterea rezistenței ventilatorii produse de modificările fizice caracteristice ale bronhiilor în afecțiunile pulmonare obstructive, sau ale peretelui toracic la obez (318b, 1279) sau chiar cele produse artificial la indivizii normali (999) se însoțește cu o scădere a sensibilității centrului respirator la CO_2. Aceasta din urmă poate avea semnificația scăderii travaliului respirator și în consecință a consumului de O_2 și producției de CO_2 de către mușchii respiratori.

În condițiile în care sensibilitatea centrului respirator la CO_2 scade, cel mai important stimul al respirației va fi reprezentat de influența hipoxemiei asupra chemoreceptorilor din corpii

carotidieni și aortici (518, 1118). În această situație, administrarea de O_2 în concentrație de 100% poate corecta hipoxemia, interceptînd astfel stimularea receptorilor „hipoxemici". Deprimarea marcată a respirației va accentua retenția de CO_2 mergînd pînă la producerea comei hipercapnice (357, 359, 1118, 1709). Pentru acest motiv administrarea de O_2 în această situație trebuie făcută cu multă prudență (126, 518, 1116, 1118).

7. Tabloul biologic al bolnavilor cu acidoză respiratorie cronică

Parametrii acidobazici înregistrați la 24 bolnavi cu insuficiență respiratorie cronică prin bronhopneumopatie obstructivă sînt redați în tabelul LXX. Tulburarea echilibrului acidobazic cel mai frecvent întîlnită a fost acidoza respiratorie, decompensată (11 cazuri) sau compensată (8 cazuri) sau asocierea ei cu alcaloza metabolică (2 cazuri) ori acidoza metabolică (1 caz). În două cazuri a fost întîlnită o alcaloză respiratorie. Acidoza respiratorie compensată a fost prezentă îndeosebi în cazurile în care afecțiunea respiratorie se afla într-o stare de echilibru. Dimpotrivă, acidoza respiratorie decompensată a fost întîlnită mai ales în perioadele de acutizare (fig. 103). Totuși, gradul de acidemie întîlnit în acidoza respiratorie nu atinge valorile extreme înregistrate în acidozele metabolice. Nici unul din cazurile noastre nu a prezentat un $pH <$ de 7,28, deși în hipercapnia acută o creștere a pCO_2 de 90 mmHg produce o scădere a pH-ului între 7,13—7,09 (tabelul LXVIII). În situațiile clinice obișnuite, prin compensarea renală care intervine într-o măsură mai mare sau mai mică, valorile pH-ului sînt mult mai puțin modificate. Se apreciază că datorită creșterii concentrației plasmatice a HCO_3^-, pH-ul poate fi menținut în limitele normale în multe din cazurile în care pCO_2 este < 60 mmHg. În același timp, la un $pCO_2 > 70$ mm Hg, acidoza este totdeauna prezentă (518, 999, 1116, 1322, 1323, 1327, 1328).

Cu excepția cazurilor în care se suprapune o alcaloză metabolică (două din cele 24 de cazuri ale noastre) și în care concentrația HCO_3^- plasmatic depășește 40 mEq/l, în cazurile obișnuite valoarea acestuia din urmă se situează între 25 și 38 mEq/l. Ea indică gradul de răspuns compensator al rinichiului.

Dintre parametrii acidobazici, modificarea caracteristică și patogenetic cea mai importantă este creșterea pCO_2. Ea este consecința hipoventilației alveolare și este totdeauna însoțită de o scădere a pO_2. Deși Möller (1118) întîlnește valori ale pCO_2 mergînd pînă la 200 mmHg, în mod obișnuit valorile întîlnite în insuficiența respiratorie cronică sînt sub 60 mmHg. O creștere mai mare indică de obicei un element de acutizare (303, 318, 346, 523, 999, 1269, 1503, 1550, 1708) sau de deprimare acută a respirației de origine medicamentoasă ori de suprimare a stimulului „hipoxemic" realizată de administrarea intempestivă de O_2.

O creștere a pCO_2 la 80—90 mmHg se însoțește de o scădere a pO_2 la 30—20 mmHg, limita inferioară considerată de Refsum (1322) ca fiind compatibilă cu viața, deși Gray (629) descrie valori încă și mai mici ale pO_2 mergînd pînă la 7,5 mmHg, la bolnavi care au putut fi recuperați.

Retenția de CO_2 peste 80 mmHg indică totdeauna un prognostic grav, datorită probabil acidemiei importante plasmatice și tisulare (518). Întrucît

însă acidemia este dată în aceste cazuri de hipercapnie, asociată la rîndul ei invariabil cu hipoxemie, nu se poate preciza care din ele constituie elementul fiziopatologic cel mai important ce determină gravitatea pronosticului (629).

Datorită intervenției mecanismelor compensatorii renale, încercarea de a stabili un raport între parametrii respiratori și cei acidobazici este dificilă. În primul rînd, scăderea pH-ului poate fi pusă în relație cu pCO_2 (fig. 103) și într-o oarecare măsură cu VEMS (indicatorul elementului respirator obstructiv) (fig. 105), dar nu și cu capacitatea vitală (indicatorul elementului restrictiv) (fig. 106). Relația pozitivă dintre pCO_2 — VEMS (fig. 107) arată că alterările respiratorii responsabile într-o măsură mai mare de acidoză gazoasă sînt cele obstructive. Dealtfel, bronhopneumopatia obstructivă este cauza cea mai frecventă de acidoză respiratorie. Trebuie totuși menționat că pentru ca aceasta din urmă să apară, disfuncția ventilatorie obstructivă trebuie să fie suficient de mare pentru a induce hipoventilația alveolară.

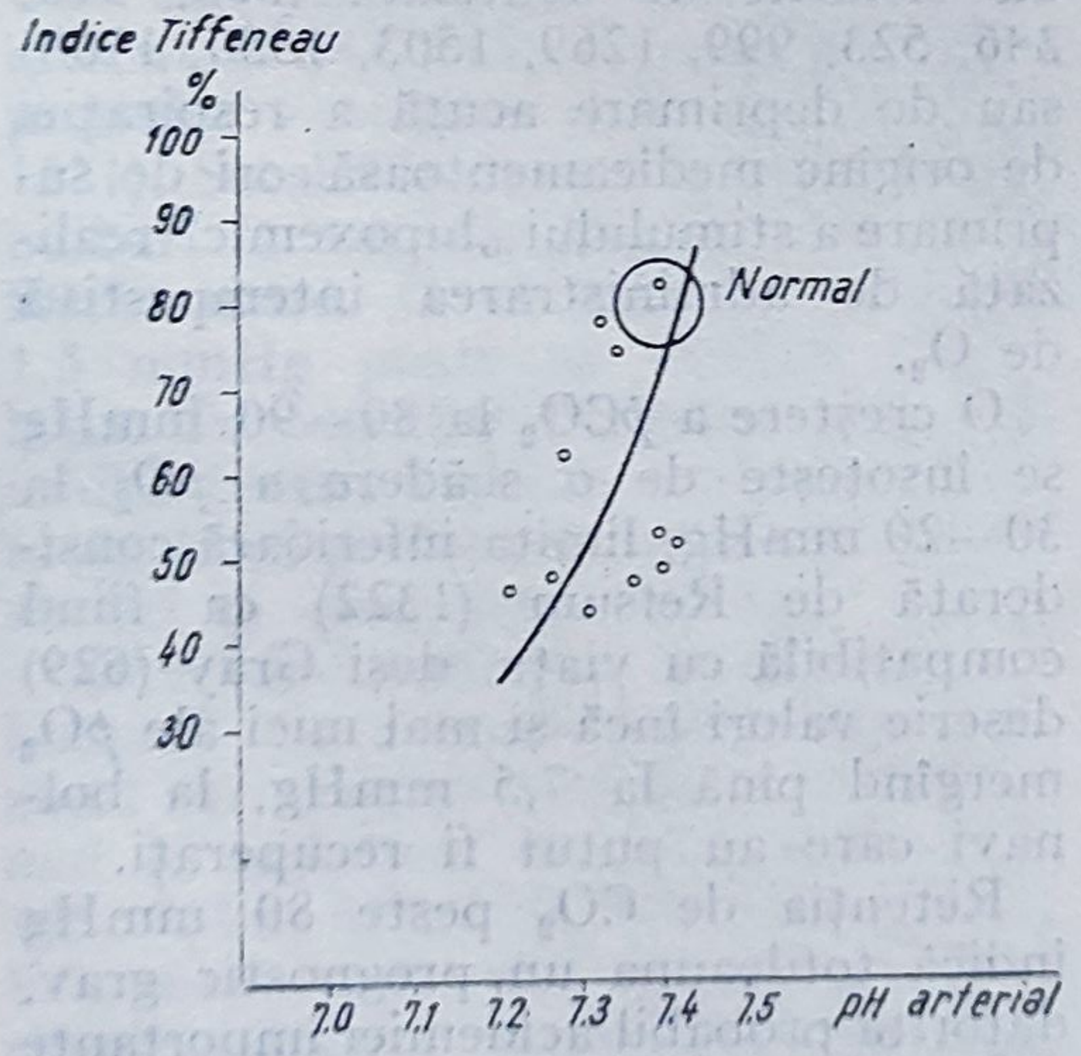


Fig. 105 — *Relația pH actual — VEMS.*

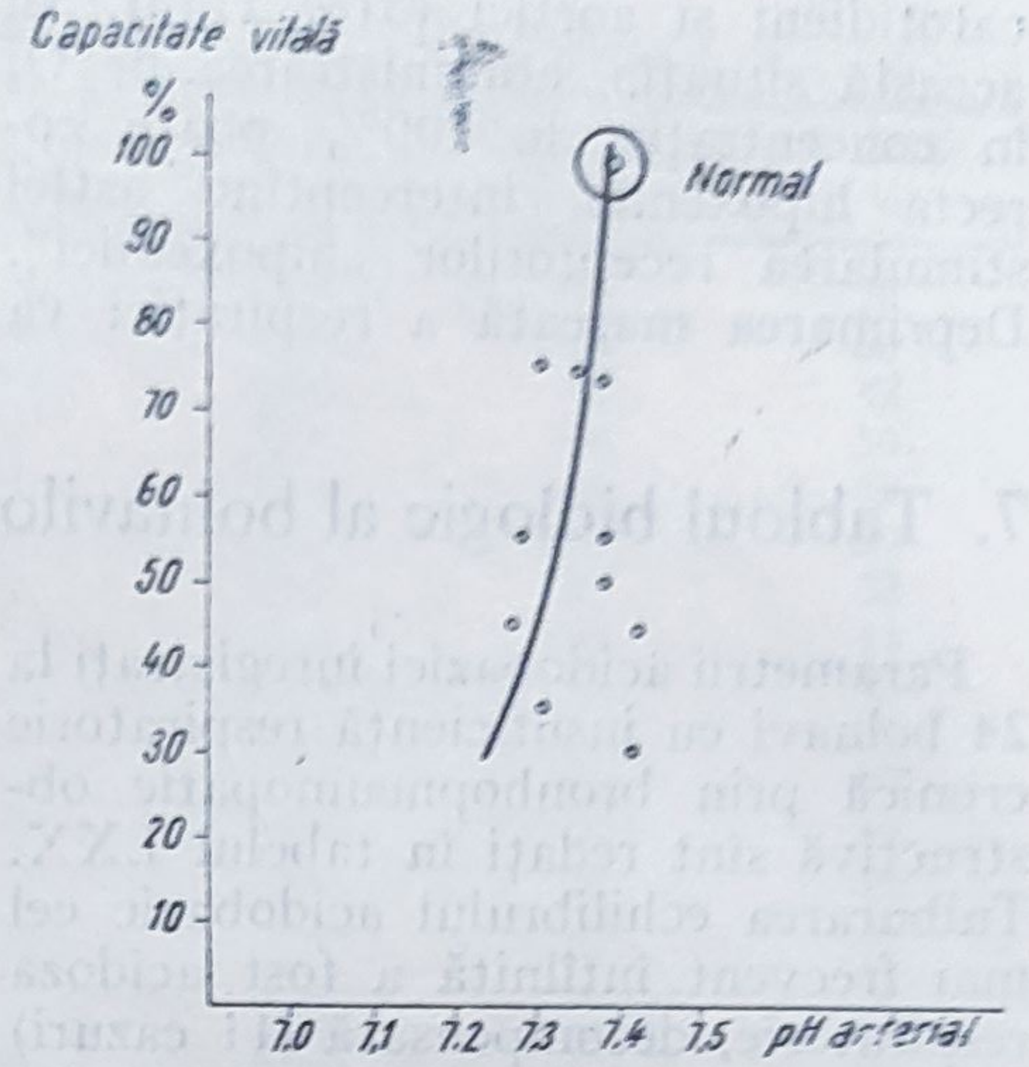


Fig. 106 — *Relația pH arterial — capacitate vitală.*

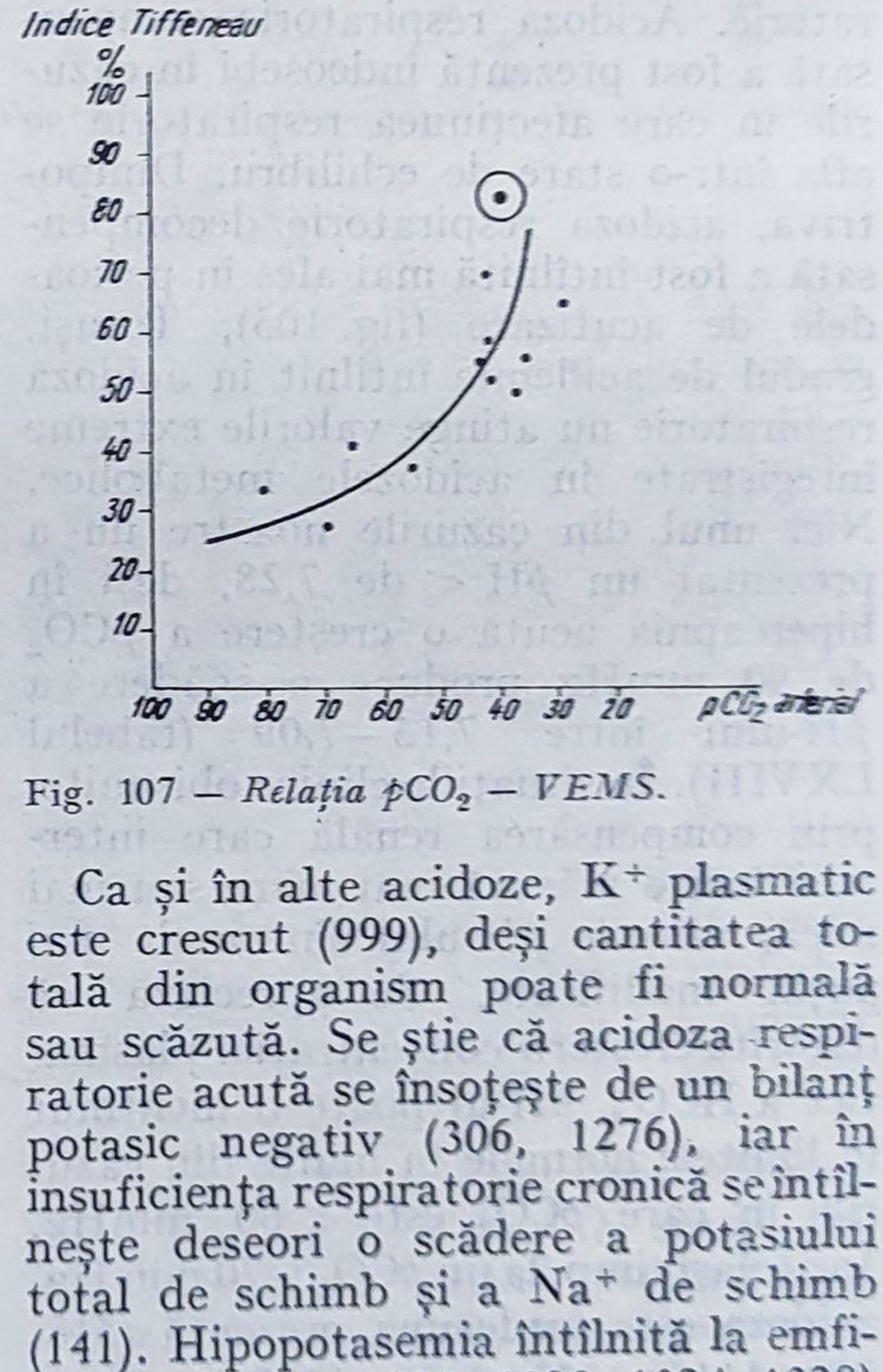


Fig. 107 — *Relația pCO_2 — VEMS.*

Ca și în alte acidoze, K^+ plasmatic este crescut (999), deși cantitatea totală din organism poate fi normală sau scăzută. Se știe că acidoza respiratorie acută se însoțește de un bilanț potasic negativ (306, 1276), iar în insuficiența respiratorie cronică se întîlnește deseori o scădere a potasiului total de schimb și a Na^+ de schimb (141). Hipopotasemia întîlnită la emfizematoși (730, 1322, 1323, 1324, 1328)

pare a fi consecința pierderii de K^+ în procesul de conservare renală a bazelor. O potasemie scăzută asociată cu valori de pH (și HCO_3^-) mai mari decît cele presupuse conform gradului și duratei hipercapniei sugerează supraadăugarea unei alcaloze metabolice. În această situație, scăderea temporară a pCO_2 poate duce la evidențierea alcalozei.

8. Fiziopatologia tabloului clinic

Acidoza respiratorie apare numai în cazurile în care funcția respiratorie este profund alterată și în care scăderea pO_2 este semnificativ mai mare decît creșterea pCO_2. Pentru acest motiv, din punct de vedere clinic, este dificil de făcut distincția între semnele afecțiunii respiratorii *per se*, și cele date de hipoxemie, hipercapnie sau acidemie. Fenomenele descrise ca fiind caracteristice acidozei respiratorii pot fi întîlnite atît în hipercapnie, cît și în hipoxemie: agitație motorie, *flapping tremor*, congestia feței, transpirații profuze, creșterea tensiunii arteriale, stare confuzională însoțită de halucinații, respirație superficială și comă (1118).

Încercările de a stabili o relație independentă între diferitele simptome și alterarea pCO_2 sau pO_2 nu au putut duce la concluzii sigure. O relație pozitivă există între saturația O_2 și cianoză. Răsunetul insuficienței respiratorii asupra funcției nervoase nu a putut fi pus în raport nici cu hipoxia, nici cu hipercapnia. Există cazuri în care bolnavul este deja obnubilat la o pCO_2 de 70 mmHg, precum și situații în care o pCO_2 de 100 mmHg se întîlnește la bolnavi cu cunoștința încă păstrată. Experimental, inhalarea de CO_2 4—5% pentru perioade scurte de timp modifică numai puțin performanțele intelectuale. Hipercapnia prelungită însă afectează atît capacitatea de efort intelectual, cît și reacțiile psihice (577, 1419). Limita superioară a concentrației de CO_2 tolerată, fără pierderea de cunoștință, este de 10% (999).

Manifestările nervoase (cefalee, tremurături, contracții musculare, edemul papilar, confuzia mintală și coma) merită o mențiune specială (451, 1019, 1086, 1709). Cefaleea se accentuează în cursul nopții datorită agravării hipoventilației (94), fiind în legătură cu vasodilatația în sectorul cerebro-meningean. Sindromul clinic este rezultatul acțiunii negative a hipoxiei, hipercapniei și acidemiei (1083). Edemul papilar bilateral, întîlnit uneori, este consecința tulburărilor hemodinamicii cerebrale și creșterii presiunii LCR (782, 1019), ca urmare a vasodilatației (1336) și exudării plasmatice produse de hipercapnie. Creșterea presiunii lichidului cefalorahidian este totdeauna înregistrată prin inhalarea de CO_2, fiind mai mare dacă concentrația de CO_2 este mai mare (1707).

Reflexele osteotendinoase sînt mai ades diminuate sau abolite (999). Coma survine cînd valorile pCO_2 depășesc 70 mmHg, fiind în mare parte dependentă de rapiditatea cu care crește pCO_2. Semnificația fenomenelor nervoase întîlnite în insuficiența respiratorie cronică cu acidoză este legată de excesul de CO_2 reținut în țesutul cerebral și care difuzează rapid prin membranele cerebrale, formînd în ultimă instanță HCO_3^- și H^+. Hiperhidrogenia ce rezultă va scădea pH-ul intracelular. Se apreciază că o creștere a pCO_2 între 70 și 100 mmHg face ca pH-ul intracelular să scadă sub 6,90, ajungînd pînă la 6,60, moment în care apar semnele de deprimare a funcțiilor neuronale (1183). Depășirea

mecanismelor compensatorii (creşterea HCO_3^- plasmatic şi modificarea excitabilităţii neuronale) duce la instalarea narcozei prin CO_2. Sindromul pare a se datora mai curînd scăderii $\not p$H-ului intracerebral decît acţiunii CO_2 asupra funcţiei neuronale (comă hipercapnică), întrucît alcalinizarea i.v. ameliorează starea de cunoştinţă sau chiar previne instalarea comei (1279). În plus, se ştie că în LCR, concentraţia $[H^+]$ este ţinută în limite strînse chiar atunci cînd $\not p$H-ul sanguin este modificat (1114). Mecanismul responsabil de stabilitatea $\not p$H-ului LCR nu a fost complet elucidat, dar pare legat de modificarea concentraţiei de bicarbonat (596, 829). Bicarbonatul creşte în LCR în acidoza respiratorie şi scade în alcaloză (829). În plus, Kazemi (830) constată că în acidoza respiratorie concentraţia acidului glutamic din creier scade iar conţinutul în amoniac creşte, explicînd în parte mărirea capacităţii tampon cerebrale. Întrucît acidul glutamic posedă două grupări carboxilice ionizabile, o scădere a concentraţiei acidului glutamic echivalează cu o scădere importantă a concentraţiei ionilor $[H^+]$. Creşterea amoniacului cerebral în acidoza respiratorie (790) pare a avea aceeaşi semnificaţie ca cea întîlnită în acidoza metabolică la nivelul rinichiului, adică de captare a unui H^+ pentru a forma NH_4^+.

Manifestările cardiovasculare din acidoza respiratorie pot fi variabile, atît ca mod de manifestare, cît şi ca patogenie. Deşi inhalarea de CO_2 creşte debitul cardiac (1351, 1768), acidoza pe care o produce ca şi creşterea $\not pCO_2$ *per se* poate avea un efect invers asupra contactilităţii miocardice (224). Este posibil ca această modificare să fie secundară scăderii proceselor de fosforilare oxidativă (688) ca urmare fie a creşterii $\not pCO_2$, fie a scăderii $\not p$H-ului i.c. sub limitele optime (528). Robin (1369) şi Kibbler (845) găsesc că inhalarea unei concentraţii de CO_2 de 10% produce o scădere a $\not p$H-ului intracelular de la 7,01 la 6,64, modificări asemănătoare înregistrîndu-se şi în celula musculară (305). Dacă la aceste tulburări de contractilitate se adaugă efectul vasoconstrictor al creşterii $\not pCO_2$ asupra circulaţiei pulmonare (961, 1013) cu creşterea rezistenţei vasculare în acest sector, decompensarea cardiacă poate fi uşor explicată la bolnavii cu afecţiuni respiratorii cronice. Evident, alţi factori, ca hipoxia şi reducerea patului vascular prin distrucţii întinse (101, 999) pot participa la apariţia hipertensiunii pulmonare. Mărirea travaliului respirator din insuficienţa respiratorie cronică, care creşte paralel şi travaliul cardiac (90), precum şi aritmiile induse de creşterile marcate ale $\not pCO_2$ (1000) sau de tulburarea metabolismului potasic (257, 730, 999, 1322, 1324, 1328) pot explica frecvenţa deosebită a cordului pulmonar cronic la bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică şi acidoză gazoasă. Se ştie în plus că acidemia ori aciditatea tisulară alterează electrogeneza cardiacă, fiind o cauză de aritmie independentă de tulburările potasice (271, 583, 1722).

Manifestările digestive (gastrice sau hepatice) sînt mai puţin evidente. Se ştie din unele date experimentale (15, 1158) că CO_2 poate stimula secreţia gastrică de HCl. Frecvenţa mai mare a ulcerului gastric sau duodenal la bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică a fost pusă pe seama acestui efect (481).

Unele modificări, destul de discrete, ale funcţiei hepatice au fost semnalate (999), fie ca urmare a modificărilor enzimatice induse de creşterea $\not pCO_2$ (687, 688, 1326, 1327) sau a scăderii $\not p$H-ului intracelular optim (999), fie datorite modificărilor fluxului sanguin hepatic (688).

9. Tratamentul acidozei din insuficienţa respiratorie cronică

Instalarea *acută* a unei insuficienţe respiratorii impune un tratament de urgenţă care vizează în primul rînd înlăturarea cauzei declanşante (dezobstrucţie bronşică în aspiraţia unui corp străin, exuflaţie în pneumotoraxul spontan, stricnină în intoxicaţia cu barbiturice etc.). În aceste cazuri trebuie avute în vedere două aspecte: echilibrul acidobazic este alterat rapid şi substanţial, datorită imposibilităţii intervenţiei compensării renale; înlăturarea cauzei va duce la restabilirea tot aşa de rapidă a echilibrului acidobazic alterat.

Instalarea *progresivă* a insuficienţei respiratorii este caracteristică bolilor pulmonare cronice, în special a acelora obstructive (bronhobronşiolită, astm bronşic, bronşită cronică, emfizem pulmonar etc.). În această situaţie, intervenţia eficientă a mecanismului compensator renal poate menţine multă vreme pH-ul în limite normale (1116). Echilibrul creat se caracterizează prin instabilitate marcată. O acutizare a procesului pulmonar, prin creşterea relativ rapidă a pCO_2, va face ca acidoza respiratorie compensată să treacă în faza de decompensare. Dimpotrivă, ameliorarea parametrilor respiratori se însoţeşte aproape totdeauna de o scădere a pCO_2 şi a gradului de acidoză. Evident, în cazurile în care elementul bronhoobstructiv este predominant, vor fi folosite toate mijloacele de care dispunem pentru înlăturarea lui: tratament antibiotic (în acutizarea unei bronşite cronice), bronhodilatatoare (în astmul bronşic), expectorante, proteolitice sau mucolitice (în bronşita cronică) etc.

Datorită riscului real al deprimării respiratorii, la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă va fi evitată orice medicaţie sedativă (999). Întrucît cele mai grave hipercapnii, mergînd pînă la o pCO_2 de 200 mmHg (1118) au fost întîlnite în aceste situaţii, utilizarea barbituricelor, narcoticelor, hipnoticelor sau a tranchilizantelor nu va fi permisă decît în cazul în care bolnavul se află sub respiraţie asistată. Această din urmă măsură se impune în cazurile în care hipoxemia şi hipercapnia sînt deosebit de marcate, iar administrarea oxigenului, considerată ca avînd o indicaţie majoră, riscă deprimarea respiratorie. Administrarea de oxigen fără asigurarea unei ventilaţii adecvate poate produce o creştere marcată a pCO_2 cu narcoză hipercapnică (357, 359, 518, 1118, 1709), printr-un mecanism menţionat mai înainte. În această situaţie, administrarea de oxigen trebuie făcută intermitent şi fără a depăşi o concentraţie de 70%.

În cazurile în care se aplică ventilaţie asistată, trebuie avut în vedere că scăderea prea rapidă a pCO_2 se poate însoţi de unele tulburări electrolitice şi acidobazice importante. Astfel, scăderea unei pCO_2 de la 70 la 40 mmHg va devia pH-ul către zona alcalină, datorită excesului de $[HCO_3^-]$ apărut în perioada acidozei respiratorii ca reacţie compensatorie. Clorul plasmatic va rămîne scăzut iar K^+, prin pătrunderea sa i.c., va scădea, completînd tabloul biologic al alcalozei metabolice (869, 1322, 1325). Aceasta poate fi explicată prin latenţa de intervenţie a rinichiului în readucerea concentraţiei $[HCO_3^-]$ plasmatic la valori normale.

Întrucît înlăturarea acidozei respiratorii va pune în evidenţă deficitele existente de K^+ şi Cl^-, administrarea acestora trebuie avută totdeauna în vedere. Dintre efectele potasiului trebuie menţionate scăderea eliminării renale de H^+, precum şi a generării de HCO_3^- (1322, 1324, 1325). Paralel, printr-o reabsorbţie tubulară crescută a ionului Cl^-, deficitul existent al acestui anion este uşor acoperit (1325,

1438, 1773). Dacă ionul Cl^- nu este disponibil, restabilirea concentrației normale a $[H^+]$ și $[HCO_3^-]$ va fi întîrziată (1438, 1773). Întrucît în acidoza respiratorie cronică, pe lîngă scăderea K^+ se înregistrează de obicei și o creștere a Na^+ total de schimb, administrarea ionului Cl^- sub formă de NaCl trebuie pe cît posibil evitată (1322, 1325).

Acetazolamida a fost utilizată în acidoza respiratorie în vederea reabsorbției scăzute de HCO_3^- și a diminuării concentrației sale plasmatice (1601). Ocazional, printr-un mecanism necunoscut, ea poate stimula respirația, crescînd eliminarea de CO_2 (999).

Deși decongestionarea patului vascular pulmonar nu are un efect evident de ameliorare a funcțiilor respiratorii (1086), tratamentul diuretic asociat cu cel tonicardiac poate avea o acțiune favorabilă în acidoza respiratorie cronică.

În cazurile în care acidoza respiratorie este marcată și avînd în vedere efectele sale nocive asupra unor organe cu importanță vitală (miocard, sistem nervos), se ridică în mod expres problema oportunității unui tratament alcalinizant. Evident, utilizarea în acest scop a bicarbonatului sau a altor substanțe care se transformă în organism în bicarbonat (lactatul de Na^+, carbonatul de Na^+) este contraindicată. În acidoza respiratorie cronică, bicarbonatul plasmatic și bazele tampon ale organismului sînt deja crescute. Singura soluție logică este ameliorarea funcției respiratorii și scăderea pCO_2. Soluția THAM (1019), deși pătrunde ușor în celule ameliorînd pH-ul în acest sector, are dezavantajul scăderii ventilației și a creșterii pCO_2 (999).

17

Alcaloza respiratorie

1. Introducere

Alcaloza respiratorie *decompensată* este definită ca alcalemia (pH > 7,45) produsă de scăderea pCO_2 (sub 35 mmHg) ca urmare a hiperventilației alveolare. O scădere a pCO_2 sub această valoare, dar evoluînd cu un pH normal, definește alcaloza respiratorie *compensată*, grație intervenției mecanismelor compensatorii.

Mecanismele respiratorii fundamentale de alterare a echilibrului acidobazic sînt *hipoventilația* și *hiperventilația* alveolară. În condițiile în care producția tisulară de CO_2 este constantă, prima produce acidoză respiratorie, iar cea de-a doua alcaloză respiratorie. Mecanismul prin care respirația influențează echilibrul acidobazic este în raport direct cu modificarea pCO_2 din alveole și implicit din sîngele arterial.

Alcaloza respiratorie poate apărea în numeroase circumstanțe, unele fiziologice, altele patologice. Scăderea pCO_2 în sînge poate fi consecința necesității scăderii concentrației ionilor H^+, atunci cînd, datorită unei hiperproducții acide, pH-ul sîngelui scade sub o anumită limită. Este hipocapnia *compensatorie* înregistrată în acidozele metabolice. De cele mai multe ori însă, scăderea pCO_2 este rezultatul hiperventilației, induse nu de necesitatea corectării concentrației crescute a ionilor H^+, ci de necesitatea corectării hipoxemiei (sindromul „hipoxemie-hipocapnie"). O creștere a pCO_2 peste valoarea normală reprezintă un stimul al respirației numai pînă în momentul în care pCO_2 se normalizează. Cînd pCO_2 ajunge la 40 mmHg, hiperventilația încetează, evitîndu-se în acest fel apariția alcalozei respiratorii. În fine, întrucît pe lîngă stimulii majori ai respirației reprezentați de pO_2, pH și pCO_2, există și alți factori ce pot influența activitatea centrilor respiratori (modificările de temperatură, efortul, emoțiile etc.), hiperventilația mai poate să apară și în condiții în care echilibrul acidobazic este normal iar hipoxemia lipsește.

Alcaloza respiratorie se întîlnește frecvent în practica medicală (464, 1053, 1054). Deși inițial s-a insistat mai mult asupra acțiunii nocive a acidozei, studiile privind concentrația ionilor $[H^+]$ în celulă arată că aceasta posedă mecanisme mai puțin eficiente de compensare a alcalozei decît a acidozei (11, 13, 1054, 1092). Așa se explică de ce în organism excursia în zona alcalemiei este mult mai mică (40 nEq/l) decît în zona acidemiei (160 nEq/l), lucru care se observă bine în fig. 76.

2. Hiperventilaţia

Termenul de hiperventilaţie exprimă un proces funcţional. El se referă la o creştere a volumului de aer ce trece prin alveole în unitatea de timp. Hiperventilaţia nu înseamnă în mod obligatoriu o creştere a ritmului respirator (tahipnee), ea putînd apărea şi la un ritm respirator normal sau chiar scăzut (bradipnee). O mărire a numărului de respiraţii, cu micşorarea volumului respirator curent (respiraţie superficială), va duce la scăderea ventilaţiei alveolare. Dimpotrivă, o creştere a volumului respirator curent (respiraţie profundă) poate accentua respiraţia alveolară, chiar dacă numărul de respiraţii este scăzut (tabelul LXXII).

Principalul efect al hiperventilaţiei este scăderea pCO_2 în alveole şi deci în sîngele arterial (tabelul LXXIII). Alcaloza respiratorie este consecinţa devierii către stînga a reacţiei indicate în fig. 108.

Reglarea respiraţiei depinde de un sistem de control multifactorial care implică stimuli chimici (pH, pO_2, pCO_2) şi mecanici. Ventilaţia totală şi clearance-ul alveolar al CO_2 sînt dependente de integritatea şi sensibilitatea sistemului de control (707). Modificările de pH, pO_2 şi pCO_2 declanşează o serie de sisteme *feed-back*, cu punct de plecare la nivelul chemoreceptorilor periferici şi centrali (1520). Chemoreceptorii peri-

TABELUL LXXII

Relaţia dintre ritmul respirator, volumul respirator curent şi ventilaţia alveolară

	Nr. respiraţii pe minut	Volumul respirator curent, în cc	Minut-volumul, în cc	Spaţiul mort, în cc	Ventilaţia spaţiului mort, în cc	Ventilaţia alveolară, în cc
— Valori bazale	14	500	7000	150	2100	4900
— Creşterea ritmului respirator cu 100%	28	500	14000	150	4200	9800
— Creşterea volumului respirator curent cu 100%	14	1000	14000	150	2100	11900
— Creşterea ritmului respirator cu 100% şi scăderea volumului respirator curent cu 50%	28	250	7000	150	4200	2800

TABELUL LXXIII

Relaţia dintre procentul gazelor alveolare şi presiunea lor parţială în normoventilaţie şiîn hiperventilaţie

Gazele alveolare	Normoventilaţie		Hiperventilaţie	
	Procentul gazelor	Presiunea parţială, mmHg	Procentul gazelor	Presiunea parţială, mmHg
— Azot	79,0%	561	79,0%	561
— Oxigen	15,4%	109	18,1%	129
— CO_2	5,6%	40	2,9%	20
— H_2O*	—	50	—	50
Total:		760**		760

* presiunea vaporilor de apă la 38° C
** presiunea barometrică

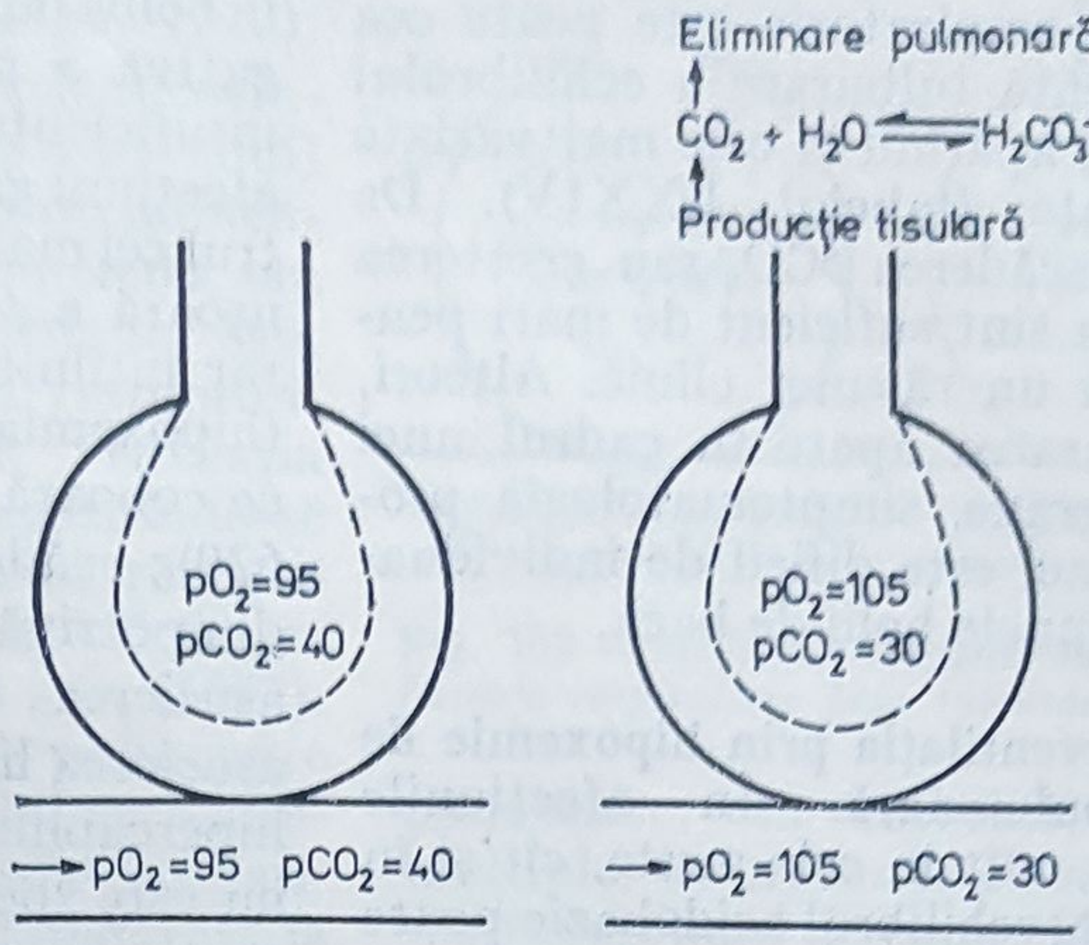


Fig. 108 — *Hiperventilaţia alveolară duce la alcaloză respiratorie.*

ferici reacţionează în primul rînd la modificările de pO_2, fiind mai puţin sensibili la modificările concentraţiei ionilor $[H^+]$ (358, 749). Chemoreceptorii centrali (a căror localizare precisă şi ale căror căi sigure de transmisie a stimulilor sînt mai puţin cunoscute) sînt foarte sensibili la modificarea concentraţiei ionilor $[H^+]$ (903, 1209, 1750).

Menţinerea constantă a pCO_2 în sîngele arterial, una dintre funcţiile principale ale ventilaţiei alveolare, este posibilă datorită adaptării acesteia din urmă la producţia variabilă de CO_2 în ţesuturi. Cînd producţia de CO_2 creşte, aproape instantaneu, eliminarea sa pulmonară se măreşte, ca urmare a intervenţiei sistemului de control ce funcţionează printr-un mecanism *feed-back* negativ: creşterea (chiar cu numai cîţiva mmHg) a pCO_2 stimulează centrul respirator, care va duce la normalizarea gazului în sînge. Dimpotrivă, o scădere a pCO_2 (ca urmare a hiperventilaţiei prelungite) scade sensibilitatea chemoreceptorilor la CO_2, diminuînd ventilaţia şi restabilind pCO_2 la valori normale.

Deşi sensibilitatea sistemului de control chemoreceptor poate fi apreciată prin măsurarea răspunsului ventilator la inhalarea unei cantităţi crescute de CO_2 (422), nu se ştie cu precizie dacă aceasta influenţează centrul respirator independent de concentraţia ionilor $[H^+]$ (707). Disocierea efectului CO_2 de cel al ionilor H^+ asupra chemoreceptorilor este dificilă, întrucît hidratarea gazului şi ionizarea acidului carbonic format modifică pH-ul practic instantaneu (903, 1209). Totuşi se pare (850) că modificările de pCO_2 şi pH influenţează ventilaţia în mod independent.

3. Cauzele hiperventilaţiei şi alcalozei respiratorii

Alcaloza respiratorie poate fi *primară* — produsă de hiperventilaţia ce apare prin stimularea centrului respirator, independent de modificările de pH, pO_2 sau pCO_2 (hiperventilaţia de origine centrală sau hiperventilaţia indusă) — sau *secundară* modificărilor de pO_2 sau de pH (518, 1041, 1270, 1322).

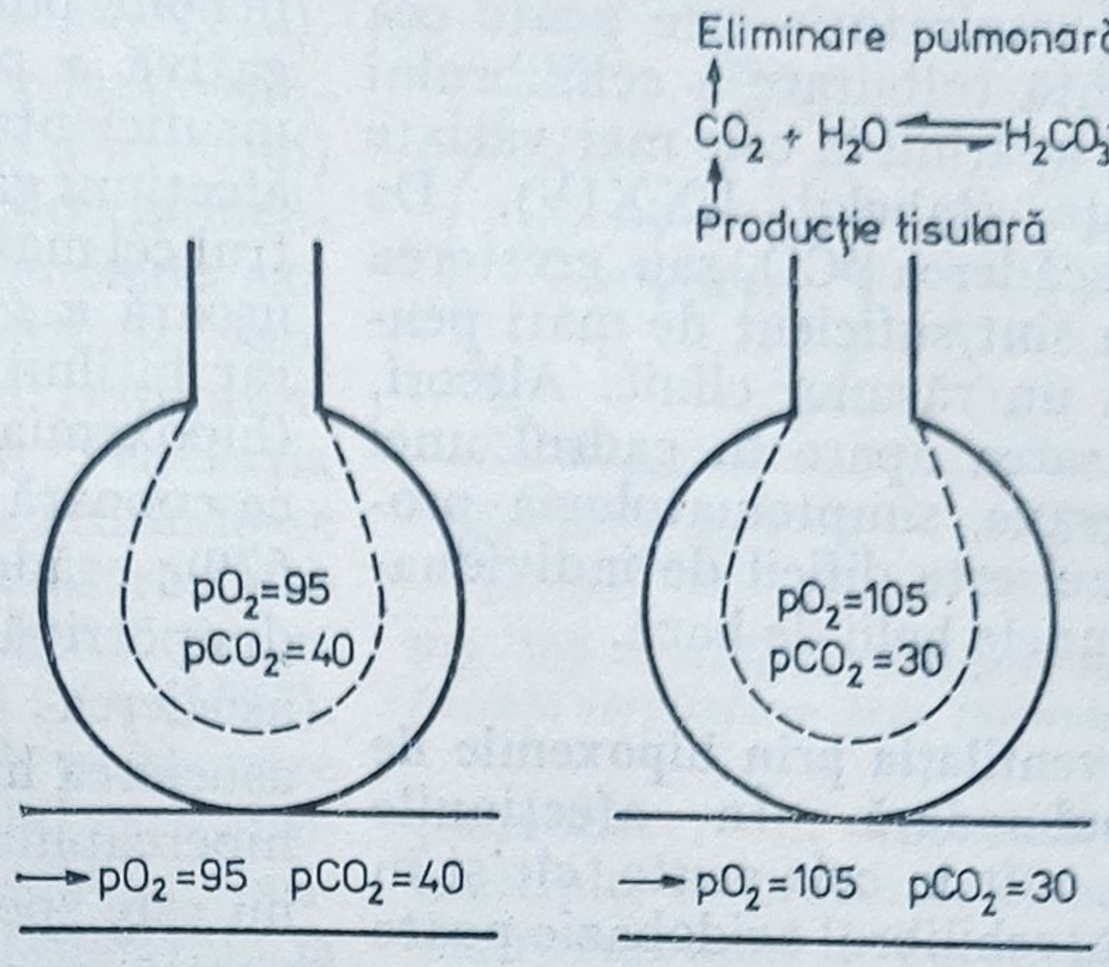


Fig. 108 — *Hiperventilaţia alveolară duce la alcaloză respiratorie.*

ferici reacţionează în primul rînd la modificările de pO_2, fiind mai puţin sensibili la modificările concentraţiei ionilor $[H^+]$ (358, 749). Chemoreceptorii centrali (a căror localizare precisă şi ale căror căi sigure de transmisie a stimulilor sînt mai puţin cunoscute) sînt foarte sensibili la modificarea concentraţiei ionilor $[H^+]$ (903, 1209, 1750).

Menţinerea constantă a pCO_2 în sîngele arterial, una dintre funcţiile principale ale ventilaţiei alveolare, este posibilă datorită adaptării acesteia din urmă la producţia variabilă de CO_2 în ţesuturi. Cînd producţia de CO_2 creşte, aproape instantaneu, eliminarea sa pulmonară se măreşte, ca urmare a intervenţiei sistemului de control ce funcţionează printr-un mecanism *feed-back* negativ: creşterea (chiar cu numai cîţiva mmHg) a pCO_2 stimulează centrul respirator, care va duce la normalizarea gazului în sînge. Dimpotrivă, o scădere a pCO_2 (ca urmare a hiperventilaţiei prelungite) scade sensibilitatea chemoreceptorilor la CO_2, diminuînd ventilaţia şi restabilind pCO_2 la valori normale.

Deşi sensibilitatea sistemului de control chemoreceptor poate fi apreciată prin măsurarea răspunsului ventilator la inhalarea unei cantităţi crescute de CO_2 (422), nu se ştie cu precizie dacă aceasta influenţează centrul respirator independent de concentraţia ionilor $[H^+]$ (707). Disocierea efectului CO_2 de cel al ionilor H^+ asupra chemoreceptorilor este dificilă, întrucît hidratarea gazului şi ionizarea acidului carbonic format modifică pH-ul practic instantaneu (903, 1209). Totuşi se pare (850) că modificările de pCO_2 şi pH influenţează ventilaţia în mod independent.

3. Cauzele hiperventilaţiei şi alcalozei respiratorii

Alcaloza respiratorie poate fi *primară* — produsă de hiperventilaţia ce apare prin stimularea centrului respirator, independent de modificările de pH, pO_2 sau pCO_2 (hiperventilaţia de origine centrală sau hiperventilaţia indusă) — sau *secundară* modificărilor de pO_2 sau de pH (518, 1041, 1270, 1322).

Alcaloza respiratorie este poate cea mai frecventă tulburare a echilibrului acidobazic, apărînd în cele mai variate circumstanţe (tabelul LXXIV). De multe ori, scăderea pCO_2 sau creşterea pH-ului nu sînt suficient de mari pentru a avea un răsunet clinic. Alteori, cînd tulburarea apare în cadrul unei afecţiuni grave, simptomatologia proprie alcalozei este dificil de individualizat de semnele bolii de bază.

a) **Hiperventilaţia prin hipoxemie de origine pulmonară.** În afecţiunile pulmonare, atît în cele acute, cît şi în cele cronice, echilibrul acidobazic poate fi modificat, aproape tot aşa de frecvent cum este modificată pO_2. Pentru acest motiv, analiza pO_2, pCO_2 şi a pH-ului în bolile pulmonare are valoarea investigativă a parametrilor electrolitici din insuficienţa renală. În acest grup de afecţiuni gazele sanguine prezintă spectrul cel mai larg de modificări: creşterea uşoară a pO_2 (hiperoxia), situaţie mai rar întîlnită; scăderea variabilă a pO_2 (hipoxemia), care poate atinge valori ce coboară uneori sub 10 mmHg (518, 629); scăderea pCO_2 (hipocapnia) sau, dimpotrivă, creşterea ei (hipercapnia); asocierea hiperoxiei cu hipocapnia; asocierea hipoxemiei cu hipocapnia sau hipercapnia. Apariţia acestor tulburări nu este specifică şi nici măcar caracteristică unei anumite boli pulmonare. Mai mult, de-a lungul evoluţiei unei afecţiuni pulmonare, modificările gaze-

TABELUL LXXIV

Cauzele alcalozei respiratorii (ale hiperventilaţiei)

I. — Hiperventilaţia prin hipoxemie de origine pulmonară
- — Insuficienţă respiratorie prin tulburări de distribuţie
- — Insuficienţă respiratorie prin şunt vascular
- — Insuficienţă respiratorie prin tulburări de difuziune

II. — Hiperventilaţia prin hipoxemie de origine extrapulmonară
- — Adaptarea la altitudine
- — Anemiile de orice cauză
- — Stările de şoc
- — Afecţiunile cardiace (cardiopatii cianogene, insuficienţă cardiacă, infarct miccardic)
- — Sindroamele hiperchinetice (tireotoxicoză, beri-beri)
- — Cirozele hepatice şi hepatitele cronice

III. — Hiperventilaţia din acidozele metabolice

IV. — Hiperventilaţia de origine centrală
- — Psihogenă (nevroza respiratorie)
- — Leziuni (tumorale, vasculare, infecţioase) de trunchi cerebral
- — Hipertermie
- — Intoxicaţii (cu salicilaţi, 2,3-dinitrofenol, paraldehidă, alcool, adrenalină, progesteron)
- — Arsuri întinse
- — Sarcină
- — Efort
- — Durere

V. — Hiperventilaţia indusă
- — Hiperventilaţia voluntară
- — Respiraţia asistată
- — Circulaţia extracorporeală
- — Hiperventilaţia indusă în scop diagnostic
- — Hiperventilaţia indusă în scop terapeutic

lor sanguine pot îmbrăca formele cele mai variate (1054, 1060, 1116, 1322).

Interpretarea tulburărilor homeostaziei pO_2 și pCO_2 (și implicit a pH-ului) trebuie făcută ținînd seama de influențele multiple de origine pulmonară sau extrapulmonară care pot stimula sau, dimpotrivă, inhiba centrul respirator. Cînd pCO_2 este normală, ventilația devine o funcție a pO_2, accentuîndu-se cu mărirea hipoxemiei. Acest răspuns ventilator la hipoxemie poate fi determinat de tensiunea tisulară a O_2 (1692). Menționăm că în multe boli pulmonare în care complianța organului este alterată (în special, în afecțiunile interstițiale sau în emboliile pulmonare), la stimulul hipoxemic se pot adiționa stimulări reflexe pornite de la terminațiile vagale intrapulmonare. La acești bolnavi hiperventilația și scăderea pCO_2 pot persista luni și ani de zile (518). Deși inițial insuficiența respiratorie a fost descrisă ca evoluînd cu hipoventilație alveolară, hipoxemie și hipercapnie (1277), ulterior s-a arătat că hipoxemia poate fi asociată cu hipocapnie, eucapnie și hipercapnie (1054, 1060, 1116). Hipocapnia și alcaloza respiratorie pot fi întîlnite în numeroase situații, pe care le vom grupa în raport cu diferitele tipuri de insuficiență respiratorie.

— Insuficiența respiratorie prin tulburări de *difuziune* se caracterizează prin îngreuierea transferului de O_2 (nu și de CO_2) prin membrana alveolocapilară produsă de micșorarea suprafeței de schimb gazos, ca urmare a scăderii patului capilar pulmonar. Cînd acesta este redus cu mai mult de 70%, sîngele este obligat să treacă mai repede prin capilarele restante, astfel încît el nu mai dispune de timpul necesar de contact cu aerul (de cel puțin 0,35 s cît este valoarea critică), care să permită saturarea cu O_2 a sîngelui (fig. 109). Tulburarea se întîlnește în fibrozele pulmonare întinse, în scleroza arterei

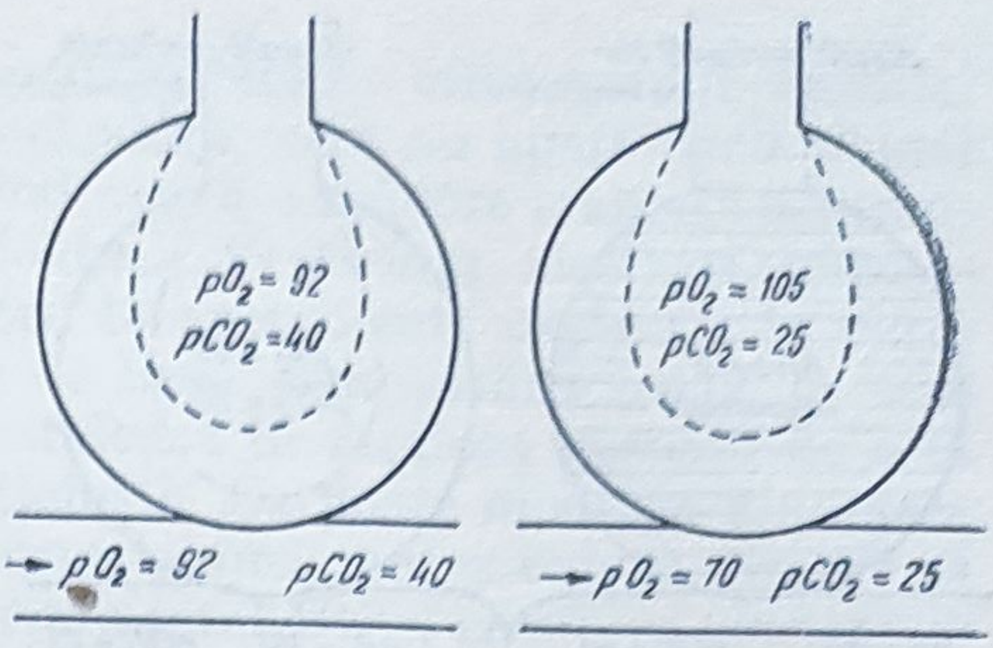


Fig. 109 — *Modificările gazelor sanguine în insuficiența respiratorie prin tulburări de difuziune.*

pulmonare, în emboliile pulmonare multiple, în procesele ce se însoțesc de distrugeri mari de parenchim pulmonar sau după amputarea a cel puțin 2/3 din țesutul pulmonar (447, 478, 479, 794, 838, 965, 1177, 1322). În aceste situații, datorită diferenței de difuzibilitate între O_2 și CO_2, în sînge se va înregistra o scădere marcată a pO_2, care prin hiperventilația pe care o induce va antrena o scădere, mai mult sau mai puțin importantă, a pCO_2. În 16 cazuri de embolie pulmonară, de exemplu, Lissac și col. (965) găsesc o pCO_2 medie de 30,5 mmHg. Alți autori (838, 1177) găsesc valori ale pCO_2 între 25 și 55 mmHg. În emboliile grăsoase (965) sau pneumopatiile de regurgitație (447) situația este asemănătoare;

— Insuficiența respiratorie prin *șunt vascular* se datorește scurtcircuitării alveolelor prin căi vasculare intrapulmonare normale sau patologice. Tulburarea se întîlnește în pneumonie, atelectazie, pneumotorax sau anevrisme arteriovenoase intrapulmonare (964, 965, 1118, 1322). Sîngele va trece prin alveolele afuncționale, va rămîne cu o pO_2 foarte scăzută, scădere care nu poate fi compensată decît parțial de hiperventilarea alveolelor funcționale. Aceasta din urmă explică scăderea, uneori marcată, a pCO_2, întîlnită în această situație (fig. 110);

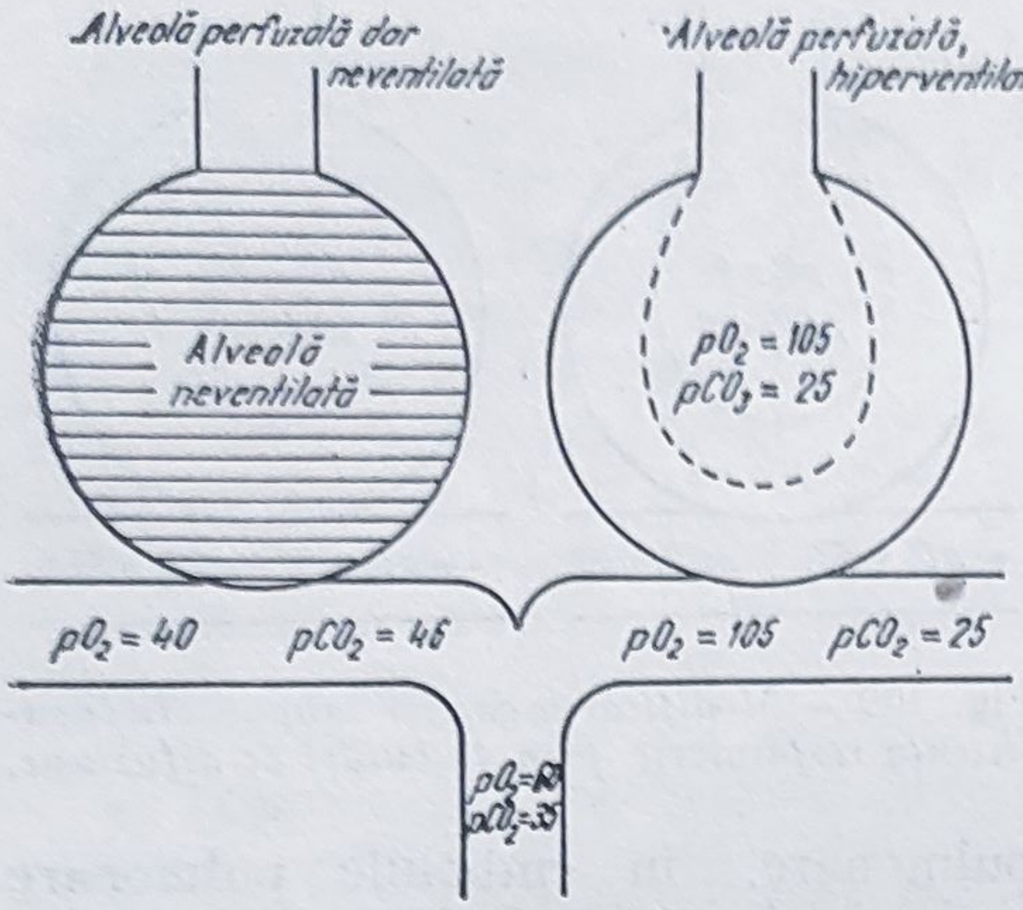


Fig. 110 — *Modificarea gazelor sanguine în insuficiența respiratorie prin scurtcircuit vascular.*

— Insuficiența respiratorie prin tulburări de *distribuție* se caracterizează printr-o pO_2 scăzută asociată cu pCO_2 normală sau numai ușor scăzută. Tulburările homeostaziei gazelor sanguine se datoresc dezechilibrului dintre ventilație și perfuzie, în diferitele unități funcționale pulmonare. În timp ce unele alveole sînt hipoventilate (la acest nivel, deși pO_2 scade mult, pCO_2 nu crește decît puțin), altele sînt în mod compensator hiperventilate (la acest nivel, deși pO_2 crește numai puțin peste valoarea normală, pCO_2 poate să scadă mult sub valoarea fiziologică). Rezultatul va fi o scădere a pO_2 în sîngele arterial (nu mare, dar evidentă) evoluînd cu o pCO_2 de obicei numai ușor scăzută. Este forma de insuficiență respiratorie cel mai frecvent întîlnită în practica medicală, evidențiabilă în anumite etape ale bronșitei cronice, emfizemului pulmonar, bronhobronșiolitei, bronhopneumoniei, fibrozelor difuze interstițiale, sechelelor pleurale întinse etc.

Trebuie avut în vedere că, de cele mai multe ori, tulburările funcționale sînt asociate. Hipocapnia se întîlnește mai frecvent în bolile pulmonare acute localizate (1322) și mai rar în cele cronice (119, 1027, 1567). Dacă, de exemplu, în accesul de astm bronșic pur se întîlnește o hipoxemie-hipocapnie (964, 965), în astmul bronșic intricat, hipoxemia se însoțește de hipercapnie. În cazurile în care însă hiperventilația și scăderea pCO_2 au fost produse printr-o scădere marcată a pO_2 (în jur de 40—50 mmHg), înlocuirea hiperventilației cu hipoventilație va scădea pO_2 sub limitele tolerabile, înainte ca pCO_2 să ajungă să crească (1322).

b) **Hipoventilația prin hipoxemie de origine extrapulmonară.**

— *Hiperventilația de altitudine* este cunoscută de multă vreme (510, 752, 1308). Ascensiunea la o înălțime suficient de mare pentru a scădea pO_2 atmosferică (în general peste 2000 m) produce hiperventilație datorită stimulării chemoreceptorilor sensibili la hipoxemie (834a). Consecința va fi scăderea pCO_2 cu creșterea pH-ului în lichidul extracelular și în lichidul cefalorahidian (1463). Massoro și Siegel (1041) arată că după 5 zile de altitudine, pCO_2 scade la 25 mmHg, pH-ul crește la 7,45, iar $[HCO_3^-]$ plasmatic scade la 17 mEq/l. Modificarea urinară de pH se datorește eliminării crescute de HCO_3^- la nivelul rinichiului datorită instalării unui nou prag de reabsorbție a bicarbonatului (707). De remarcat că, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în afecțiunile pulmonare, la altitudine, în ciuda persistenței hipocapniei continue, pH-ul revine la normal sau foarte aproape de normal (518, 707, 1322). Revenirea pH-ului către valorile normale are loc mai rapid în LCR (1463), ca urmare a scăderii fluxului sanguin cerebral produse de hipocapnie și a hiperproducției de lactat în sistemul nervos central (831, 1271, 1659). La altitudine, alte modificări adaptative pot interveni în prevenirea hipoxiei tisulare (1616), produse atît de scăderea pO_2 și creșterea pH-ului, cît

și de alți factori (1598). Keys și col. (844) au arătat că P_{50} (pO_2 la care saturația cu O_2 este de 50%, la 37°C și pH 7,4) este crescută la indivizii ce trăiesc la altitudine, iar Lenfant și col. (922) constată că, la aceștia, concentrația 2,3-difosfogliceratului eritrocitar este crescută. Aceste modificări sînt proporționale cu altitudinea (1616) și par a fi legate de hipoxia arterială, și nu de modificările pH-ului, acesta putînd fi normal (242, 1311). Ele determină o deviere la dreapta a curbei de disociație a oxihemoglobinei (1616), facilitînd eliberarea oxigenului în țesuturi (1598). De remarcat că în expunerile acute la altitudine, modificările 2,3-difosfogliceratului și P_{50} ce apar după 24 h (922) nu sînt secundare numai hipoxemiei, întrucît ele nu mai apar dacă alcaloza este prevenită (582, 923), sugerînd că în această situație creșterea de pH este cea care determină devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei. Mai mult, Rorth și col. (1378) arată că dacă indivizii expuși la o altitudine simulată sînt ținuți în repaus, creșterea de 2,3-difosfoglicerat și a P_{50} nu mai apare, în ciuda apariției alcalozei.

— *Anemia* de orice natură (886, 1118) este capabilă să producă alcaloză respiratorie. Se știe că fixarea O_2 pe hematii se face printr-un proces fizic de difuziune (1593), urmat de combinarea chimică cu hemoglobina (93, 352, 1542, 1678) care depinde de pO_2 și de cantitatea de hemoglobină redusă. Scăderea hemoglobinei în anemiile de orice natură va reduce cantitatea de O_2 transportată în țesuturi. Hipoxemia prin stimularea chemoreceptorilor carotidieni va produce hiperventilație (1532), scăderea pCO_2 și alcaloză respiratorie. Hiperventilația se produce în special prin creșterea frecvenței respiratorii. Mărirea travaliului respirator explică dispneea întîlnită în aceste cazuri (1279). Möller (1118) găsește o oarecare relație între gradul anemiei și alcaloză, care nu apare decît atunci cînd există o scădere marcată a hemoglobinei. Frecvența alcalozei respiratorii în anemii este explicată în parte și de lipsa compensării renale care se instalează în alcaloza gazoasă de altă etiologie. Ea poate modifica afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. Se știe că prin efectul Bohr, creșterea concentrației ionilor $[H^+]$ schimbă echilibrul către forma deoxigenată a hemoglobinei, deviind curba de disociere a oxihemoglobinei la dreapta, ceea ce face ca O_2 să fie mai ușor eliberat în țesuturi (1598). Deși alcaloza respiratorie pe care anemia o produce are o tendință de deviere la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, acest efect este anulat de creșterea concentrației intraeritrocitare de 2,3-difosfoglicerat (734, 1616), care are un efect invers. Scăderea afinității hemoglobinei pentru O_2 prin creșterea 2,3-difosfogliceratului s-ar datora scăderii pH-ului intraeritrocitar (139, 158, 449), cu instalarea efectului Bohr (1598). Așa se explică de ce, în ciuda tendinței la alcaloză respiratorie, curba de disociere a oxihemoglobinei în anemii este deviată la dreapta (1144, 1349).

Methemoglobinemia, prin hipoxemia pe care o produce, induce o alcaloză respiratorie asemănătoare cu cea din anemie (199, 541). Această tulburare trebuie suspicionată la orice bolnav cianozat, cu funcțiile cardiacă și pulmonară normale, care hiperventilează.

— *Stările de șoc* se însoțesc frecvent cu tulburări complexe ale echilibrului acidobazic, care, în raport cu stadiul evolutiv al bolii, poate îmbrăca forma alcalozei respiratorii, compensate sau decompensate, sau a acidozei metabolice, compensate sau decompensate (331, 518, 965, 983, 1691). De cele mai multe ori, alcaloza inițială este înlocuită în etapa tardivă cu acidoză metabolică (965, 1004). Deși aceste

tulburări pot apărea în orice stare de șoc (965), ele se întîlnesc aproape totdeauna în șocul cardiogen (932, 965, 1053) sau în șocul septic (206, 884, 1004, 1500). Mecanismul hiperventilației și alcalozei respiratorii din stadiul inițial este complex. Febra (întîlnită aproape în toate cazurile) sau excitarea centrilor respiratori pe calea baroreceptorilor stimulați de hipotensiune pot participa într-o oarecare măsură. Principalul stimul este reprezentat de hipoxemia tisulară, apărută ca urmare a intervenției mai multor factori. Complicațiile pulmonare (edem pulmonar, pneumonie sau bronhopneumonie, atelectazie, embolii pulmonare, șuntări ale sîngelui venos prin plămîni) frecvent întîlnite sînt capabile să scadă gradul de oxigenare a sîngelui la nivelul alveolelor (102, 241, 518, 1065). Valori ale pO_2 de 40 mmHg nu sînt rar întîlnite (518). Scăderea oxigenării tisulare mai este accentuată și de valorile scăzute ale 2,3-difosfogliceratului (1192) care deviază la stînga curba de disociere a oxihemoglobinei. Acest lucru pare că intervine în faza acidotică a colapsului, în care concentrația intraeritrocitară de 2,3-difosfoglicerat este dictată mai mult de scăderea pH-ului decît de scăderea oxigenării venoase (320, 1598). În fine, hipoxia tisulară explică hiperproducția de acid lactic (518), moment în care hiperventilația va fi întreținută atît de hipoxemie, cît și de acidemie. Mac Lean (1004) și Krone și col. (884) insistă asupra evoluției stadiale a tulburărilor acidobazice în cursul șocului septic, arătînd că mortalitatea înregistrată în perioada de alcaloză respiratorie (fază mai precoce) este mult mai mică decît în faza acidotică.

În ultima vreme (102, 144, 518, 1053, 1054, 1736) se insistă mult asupra semnificației pe care tulburarea echilibrului acidobazic o are la bolnavii gravi *(critical ill patients)*. Mecanismele alcalozei respiratorii (tulburarea cea mai frecvent întîlnită) sau ale acidozei metabolice în aceste cazuri se apropie, dacă nu chiar se confundă, cu cele întîlnite la bolnavii șocați. Și aici, hiperventilația este produsă printr-un mecanism complex, implicînd atît stimuli centrali (agitație, febră, tulburări circulatorii cerebrale), cît și periferici (hipoxemie tisulară sau insuficiență circulatorie periferică). Într-un studiu amplu, pe 8607 bolnavi internați consecutiv într-o unitate de reanimare, Mazzara și col. (1054) întîlnesc alcaloza respiratorie în 44,7% din cazuri, față de numai 7,7% acidoze metabolice și 13,4% acidoze respiratorii. Acidoza metabolică secundară creșterii lactatului și piruvatului indică de obicei un prognostic sever.

— *Afecțiunile cardiace*, ca bolile congenitale cianogene (1137), infarctul de miocard (932, 965) sau insuficiența cardiacă (300, 464, 1118), se însoțesc frecvent de tulburări ale echilibrului acidobazic, cel mai ades de tipul alcalozei respiratorii, compensate sau decompensate. Prezența unei hipoxemii moderate cu hipocapnie pledează în favoarea decompensării cardiace. Hipoxia severă cu hipercapnie asociată cu creșterea [HCO_3^-] indică mai curînd prezența insuficienței respiratorii (1118). De remarcat că decompensarea unei insuficiențe cardiace evoluează mai curînd cu accentuarea alcalozei respiratorii, care devine deosebit de marcată în stadiul preterminal. Supraadăugarea unui edem pulmonar acut, însă, duce la creșterea pCO_2 și acidoză respiratorie. Același lucru poate fi remarcat și în cordul pulmonar cronic (463).

— *Sindroamele hiperchinetice* din tireotoxicoză (1118) sau beri-beri (1267) se pot însoți de alcaloză respiratorie, al cărei mecanism de apariție este mai greu de explicat.

— *Cirozele hepatice și hepatitele cronice* prezintă frecvent alcaloză respiratorie (518, 706, 818, 850, 1118, 1144,

1223, 1279, 1334, 1650). Ea a fost diferit interpretată de diferiți autori. Unii (1118, 1279) consideră că ea poate fi secundară hipoxemiei produse de hipoventilația unor teritorii pulmonare bine irigate, ascensiunii diafragmului și, în special, amestecului de sînge venos prin anastomoze porto-pulmonare. Stimularea chemoreceptorilor de către pO_2 scăzută ar produce hiperventilație, scăderea pCO_2 și alcaloză respiratorie. Atît hipoxia, cît și alcaloza explică creșterea concentrației eritrocitare de 2,3-difosfoglicerat și P_{50}, reacții compensatorii ce vizează o oxigenare tisulară mai bună prin devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei (283, 1144, 1366, 1536, 1595, 1598). Cei mai mulți autori însă (518, 706, 1118, 1558) caută să incrimineze ca factor de stimulare a centrului respirator prezența în sînge a unor cantități crescute de NH_3. Rolul posibil al NH_3 în apariția hiperventilației este susținut de datele lui Sullivan și Linder (1558) care găsesc creșteri ale sale nu numai la cirotici, dar și la bolnavii cu emfizem pulmonar și hiperventilație, remarcînd în același timp asemănarea clinică dintre coma respiratorie și cea hepatică. Totuși, între amoniemie și hiperventilație nu există o corelație strînsă (1279) iar Renzetti și col. (1346) arată că amoniemii pînă la 500 γ/100 ml au un efect inhibitor asupra respirației, probabil prin creșterea pH-ului în celulele chemosensibile. S-a presupus, de asemenea, că NH_3 poate interfera cu unele funcții cerebrale, prin blocarea α-cetoglutaratului și inhibiția ciclului Krebs cu acumularea de acid lactic și piruvic. Aceștia din urmă pot devia pH-ul către valori normale sau chiar subnormale (1144).

Relația dintre NH_3 și echilibrul acidobazic a fost pusă și în alt mod. Se știe că pNH_3 crește prin creșterea pH-ului, conform ecuației:

$$pH = 9{,}2 + \log \frac{K \times pNH_3}{[NH_4^+]}.$$

O alcaloză respiratorie (produsă prin stimularea ventilației de către oricare alt factor) ar putea să agraveze simptomatologia nervoasă, considerată a fi în mare parte dependentă de pNH_3 (518). În plus, s-a observat (184, 1536, 1649) că alcaloza respiratorie poate provoca tulburările neurologice și aspecte EEG asemănătoare cu cele întîlnite în coma hepatică. Totuși, administrarea de bicarbonat (791) produce o ameliorare clinică a simptomatologiei nervoase și nu o agravare a sa, așa cum ar fi de așteptat. În fine, Posner și Plum (1280) interpretează hiperventilația din ciroze ca un mecanism compensator, de prevenire a scăderii consumului de O_2 de către țesutul cerebral. Se știe că în encefalopatia portală creșterea pCO_2 arterial (prin administrare de acetazolamidă sau inhalare de CO_2 5%) produce o alterare evidentă a stării clinice, probabil datorită scăderii consumului de oxigen. Hiperventilația și hipocapnia consecutivă ar avea efectul opus.

De remarcat că hiperventilația bolnavilor cu ciroză se face de obicei prin creșterea volumului respirator curent, care poate ajunge pînă la 1000 ml, în timp ce frecvența respirațiilor rămîne nemodificată. Pentru acest motiv, frecvența alcalozei respiratorii este mai mare decît cea presupusă pe baza aspectului clinic aparent (1279).

c) **Hiperventilația din acidozele metabolice.** Se știe că pH-ul este unul din principalii factori care influențează respirația. Creșterea concentrației ionilor $[H^+]$ produce hiperventilație, iar scăderea lor, hipoventilație. În prezent se poate presupune cu destulă precizie gradul de compensare respiratorie pentru o anumită scădere de pH. În

mod normal, o acidoză marcată ($\not pH < 7{,}30$) nu poate fi compensată numai prin hiperventilaţie. Scăderea $\not pCO_2$, deşi creşte $\not pH$-ul, nu-l poate totuşi normaliza. Corectarea prea rapidă a unei acidoze metabolice însă sau supracompensarea unei acidoze metabolice incipiente pot duce la apariţia tranzitorie a unei alcaloze respiratorii. Aşa ar putea fi explicate alcalozele respiratorii întîlnite în unele insuficienţe renale cronice (207).

Un dezechilibru între concentraţia i.c. şi e.c. a ionilor H^+ poate sta la baza hiperventilaţiei şi uneori chiar a alcalozei întîlnite în sindromul adrenogenital congenital sau în boala Addison (12, 850). Totuşi, controlul respiraţiei de către $\not pH$-ul i.c. este mai mult presupus, întrucît determinarea sa la acest nivel este dificilă şi nesigură (850).

d) **Hiperventilaţia de origine centrală**

— *Hiperventilaţia psihogenă*, încadrată de obicei în sindromul ce caracterizează nevroza respiratorie, se întîlneşte în mod obişnuit la femeile tinere, în contextul unei simptomatologii polimorfe, putînd simula diferite afecţiuni organice. Bolnavele se plîng de „respiraţie scurtă", „imposibilitatea de a respira" sau de senzaţia „lipsei de aer" (518, 601, 1279). Ventilaţia de repaus este mărită prin creşterea frecvenţei respiraţiilor. Totuşi, datorită dereglării nervoase a respiraţiei, capacitatea respiratorie maximă este în general subnormală (1279). Tulburarea respiratorie nu se ameliorează prin administrare de bronhodilatatoare, dispărînd însă după sedative. Permanentizarea hiperventilaţiei se poate datora creşterii sensibilităţii centrilor respiratori la $\not pCO_2$ şi la variaţiile de $\not pH$. Hipocapnia cronică poate explica o parte din simptome, ca: parestezиile periorale şi periferice, fibrilaţiile musculare şi tremurăturile, care merg pînă la crize de tetanie, deşi calcemia totală şi fracţiunea sa ionizată sînt de obicei normale. Modificările EKG (S-T arcuit, T înalt şi simetric, îndeosebi în derivaţiile precordiale, precum şi unele modificări ale fazei de repolarizare) pot fi încadrate în categoria celor „de tip vegetativ", care se normalizează prin proba de efort (1279, 1425, 1683). Apariţia lor a fost pusă fie pe seama hipocapniei şi alcalozei, fie pe seama modificării raportului K^+ i.c./e.c. (100, 1279).

— *Leziunile de trunchi cerebral* (1270) produc frecvent tulburări în reglarea respiraţiei şi a temperaturii, datorită probabil modificărilor circulatorii din bulb şi hipotalamus (1118). Tipurile de respiraţie întîlnite şi care pot da hipocapnie sînt respiraţia rară şi profundă şi cea relativ rapidă şi profundă. Dimpotrivă, respiraţia Cheyne-Stockes produce perioade de hipercapnie alternînd cu perioade de normo- şi mai rar hipocapnie. Alcaloza respiratorie a fost descrisă în diferite leziuni cerebrale: traumatisme (1118), encefalite (479, 677), tumori hipofizare (1118) sau accidente vasculare cerebrale (1054, 1118, 1388, 1424). Rout, Lane şi Waller (1388), urmărind 41 de bolnavi cu accidente vasculare cerebrale, constată că prezenţa hiperventilaţiei se asociază cu un prognostic mai grav.

— *Hipertermia* (619) figurează printre stimulii respiraţiei, explicînd frecvenţa mare a alcalozei la bolnavii febrili. Din 37 de alcaloze respiratorii întîlnite la bolnavii cu diabet zaharat trataţi în Clinica de nutriţie şi boli metabolice pentru o decompensare metabolică, 29 erau febrili. Absenţa alcalozei respiratorii la mulţi bolnavi febrili la care poate fi evidenţiat un oarecare grad de hiperventilaţie poate fi explicată de producţia tisulară crescută de CO_2 (1118). Acţiunea hiperventilantă din unele intoxicaţii cu cafea, atro-

pină, teofilină poate fi explicată prin hipertermia pe care o produc (199) aceste substanțe.

— *Intoxicațiile* cu salicilați (462, 464, 850, 1746), cu amfetamine (199), paraldehidă (700), derivați de fenoli ca 2,4-dinitrofenolul (1574) sau dinitrocrezolul (199), intoxicația alcoolică (464) pot produce alcaloză respiratorie prin hiperventilația pe care o induc. Prin frecvența cu care se întîlnește, intoxicația cu salicilați merită o mențiune specială. Tulburarea echilibrului acidobazic din această situație se caracterizează prin alcaloză respiratorie produsă prin hiperventilația consecutivă stimulării centrului respirator, urmată de acidoză metabolică (II, 11, *3*). Aceasta din urmă s-ar datora hiperlactatemiei secundare alcalozei respiratorii, întrucît administrarea la cîine de CO_2 4% sub condiții experimentale identice previne apariția hipocapniei, a alcalozei și a hiperproducției de acid lactic (462). Filley (518) apreciază că un bolnav stuporos sau comatos cu un pH normal ori ușor crescut trebuie totdeauna suspectat de intoxicație cu salicilați, întrucît alte intoxicații produc de obicei acidoză metabolică.

— *Arsurile* întinse produc destul de frecvent o alcaloză respiratorie (143, 144, 1225), deși tulburarea acidobazică tipică este acidoza metabolică (1225, 1780).

— *Sarcina* produce o creștere a ventilației de repaus încă din primul trimestru (1279). Hiperventilația se datorește mai curînd excesului de progesteron, cunoscut ca fiind capabil să mărească excitabilitatea centrului respirator (1634), decît „acidozei de sarcină" (1300), care dacă apare poate fi secundară scăderii pCO_2 prin hiperventilație.

— *Efortul*, prin hiperventilația indusă în mod reflex (uneori chiar înainte de începerea sa), poate explica alcaloza respiratorie întîlnită de obicei numai pentru o perioadă scurtă de timp, ea fiind înlocuită cu o acidoză metabolică, uneori marcată, ca urmare a hiperproducției de lactat la nivelul grupelor musculare active (464, 1633).

e) **Hiperventilația indusă**

— *Hiperventilația voluntară* (1405), produsă prin creșterea numărului și profunzimii respirațiilor, poate să scadă pCO_2 pînă la 20 mmHg și să crească pH-ul pînă la 7,70. Ea se însoțește de amețeli și uneori chiar de lipotimie.

— *Respirația asistată* produce practic invariabil o scădere a pCO_2 cu alcaloză respiratorie accentuată. Deși se consideră că prin creșterea oxigenării tisulare și alcalinizarea umorală ea are un efect favorabil (199), trebuie avut în vedere că scăderea prea rapidă a pCO_2 în sînge și implicit în țesutul cerebral poate produce unele tulburări. Dacă amestecul de gaze inspirat nu este suficient de bogat în O_2, scăderea pCO_2, prin vasoconstricția pe care o induce, precum și prin devierea la stînga a curbei de disociație a oxihemoglobinei, poate produce o hipoxie cerebrală importantă. Scăderea rapidă a pCO_2 este periculoasă în special la bolnavii la care hipercapnia este marcată ($pCO_2 >$ 60 mmHg). În această situație, scăderea pCO_2 nu trebuie să fie mai rapidă de 10 mm/h, deoarece corectarea bruscă a hipercapniei poate duce la convulsii (probabil prin ischemie cerebrală) și hipotensiune (213, 847, 1386). Dacă concomitent se administrează acetazolamidă, eliminarea renală crescută de HCO_3^- (realizînd un echilibru cu scăderea pCO_2) poate preveni modificările de pH tisular, extra- și intracerebral (518).

— *Circulația extracorporeală* (284), prin expunerea sîngelui la oxigen pur, realizează o scădere marcată a pCO_2

și o creștere a pH-ului sanguin (464). Scăderea pCO_2 este mai marcată atunci cînd oxigenarea extracorporeală a sîngelui se face în condiții de hipotermie (432).

— *Hiperventilația indusă în scop diagnostic* (518) urmărește producerea alcalozei respiratorii pentru a evidenția, în cursul înregistrării EEG, tulburările focale sau difuze de iritabilitate cerebrală.

— *Hiperventilația indusă în scop terapeutic* urmărește scăderea pCO_2 în vederea diminuării edemului cerebral în timpul unor intervenții chirurgicale (518) sau al limitării injuriei tisulare din cadrul unui infarct cerebral (1518). Se pare că hipocapnia este capabilă să crească presiunea de perfuzie în vasele mici din zona cerebrală infarctată.

4. Fiziopatologia alcalozei din hiperventilația alveolară

Relația $pCO_2 - [H^+] - [HCO_3^-]$ din alcaloza respiratorie este asemănătoare cu cea întîlnită în cursul inhalării unei concentrații scăzute de O_2 ori de adaptare la altitudine mare (428, 752, 766, 1322, 3206). Arbus și col. (766) au stabilit valorile concentrației $[H^+]$ și $[HCO_3^-]$ plasmatic în hipocapniile acute pure (tabelul LXXV). În această situație mecanismele compensatorii nu au avut timp să intervină decît în foarte mică măsură. În adevăr, după cum remarcă Refsum (1322), o scădere acută a pCO_2 se însoțește de o scădere minimă a $[HCO_3^-]$, în timp ce concentrația $[H^+]$ crește foarte mult. În fig. 111, această modificare deplasează parametrii acidobazici din punctul A în punctul B. În condiții obișnuite însă, tendința către creșterea marcată a concentrației ionilor $[H^+]$ este rapid minimalizată, datorită intervenției mecanismelor compensatorii, și anume: a) schimburile ionice între spațiul i.c./e.c.; b) hiperproducția de acid lactic și c) eliminarea renală crescută de HCO_3^-.

a) **Schimburile ionice între spațiile i.c./e.c.** au putut fi bine studiate de Pitts (1262) pe cîini expuși la o hiperventilație acută. În această situație concentrația H_2CO_3 scade la cca 1/6 din valoarea sa normală, adică pînă la 0,2 mEq/l. Dacă concentrația $[HCO_3^-]$ plasmatică ar rămîne nemodificată, raportul HCO_3^-/H_2CO_3 ar crește de la 20/1 la 120/1, iar pH-ul lichidului extracelular ar atinge valoarea de 8,2. În fapt, datorită mecanismelor compensatorii cu intervenție rapidă, $[HCO_3^-]$ scade pînă la 8—12 mEq/l, ceea ce face ca raportul HCO_3^-/H_2CO_3 să se mențină între 40/1 și 60/1, iar pH-ul să varieze între 7,7 și 7,9. Această scădere relativă a pH-ului e.c. (în raport cu valoarea previzibilă de 8,2) se datorește în mare parte schimburilor ce au loc între cationii

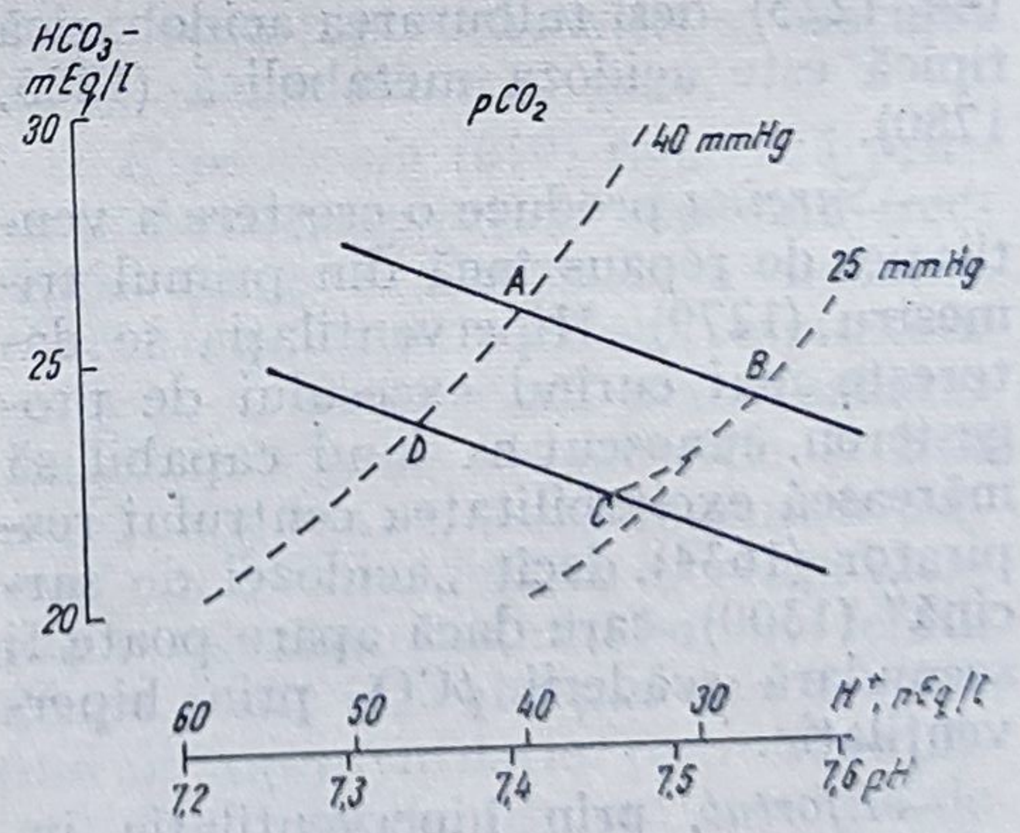


Fig. 111 — *Relația $HCO_3^- - H^+ - pCO_2$ în alcaloza respiratorie, după Refsum, 1966 (1322).*

TABELUL LXXV

Valorile reale ale $[H^+]$ și $[HCO_3^-]$ plasmatic în hipocapniile acute pure, după Arbus și col. (60)

pCO_2 mmHg	H^+ nM/l		pH		HCO_3^- mEq/l	
45	40,1	46,7	7,39	7,33	24,2	27,9
40	36,7	43,0	7,44	7,37	23,3	27,3
35	33,2	39,4	7,48	7,40	22,2	26,5
30	29,4	35,7	7,53	7,45	21,0	25,6
25	25,7	32,0	7,59	7,49	19,6	24,4
20	22,0	28,3	7,66	7,55	27,7	22,8
15	18,3	24,6	7,74	7,61	15,3	20,5

Pentru o anumită valoare a pCO_2, 95% din cazuri se situează în limitele definite.

și anionii i.c./e.c. Scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic cu 12—16 mEq/l este produsă de creșterea Cl^- plasmatic ca urmare a ieșirii sale din eritrocite (explică 37% din scăderea $[HCO_3^-]$), de trecerea în celulă a Na^+ (16%) și a K^+ (4%), în schimbul ionilor H^+ ce ies din celulă pentru a fi utilizați în tamponarea unor cantități echivalente de $[HCO_3^-]$.

b) **Hiperproducția de acid lactic** în cursul alcalozei respiratorii se instalează rapid și explică 35% din scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic (1262). Ea se datorește hipocapniei, alcalozei și — atunci cînd există — și hipoxemiei. Hipocapnia și alcaloza cresc lactacidemia plasmatică, mai ales cînd hiperventilația a fost impusă mecanic (518, 588, 1182). Rolul primordial al pCO_2 este sugerat de creșterea lactatului plasmatic în hipocapnie (850) și scăderea sa în hipercapnie (485). Printre explicațiile date hiperproducției de acid lactic (185, 310, 461, 762, 1575, 1777), efectul mediului alcalin asupra sistemului enzimatic glicolitic pare a fi cel mai progbabil (518, 662, 1182). Inhibiția piruvatcarboxilazei de către hipocapnie sau de alcalemia pe care o produce va crește cantitatea de acid lactic ce părăsește ficatul. Acest lucru poate fi accentuat și de hipoxemia tisulară indusă de devierea la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, ca urmare a scăderii concentrației intraeritrocitare de 2,3-difosfoglicerat (519, 1182, 1476). Oliva (1182) consideră că lactatul poate crește consecutiv hipotensiunii induse de hipoxemie. Într-adevăr, hiperventilația cîinelui anesteziat poate produce scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale, pînă la nivelul șocului (185) cu scăderea fluxului sanguin hepatic și a consumului de lactat în ficat (185, 468, 850, 1054, 1092, 1182, 1280). Evident, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în alte situații, în hiperventilație creșteri chiar marcate ale lactatului depășind 10—20 mEq/l evoluează cu un pH crescut (760, 761). Trebuie remarcat, totuși, că în cele mai multe cazuri lactatemia plasmatică din hiperventilație nu depășește 10 mEq/l (1777), creșterile fiind tranzitorii (280). Persistența unor valori crescute ale lactatului plasmatic după încetarea hiperventilației poate explica tabloul tipic al acidozei metabolice care se observă uneori. În această situație pH-ul scade sub valoarea normală, iar $[HCO_3^-]$ se găsește sub nivelul previzibil ca răspuns la scăderea pCO_2 (479).

c) **Eliminarea renală crescută de HCO_3^-** și retenția renală de H^+ constituie al doilea mecanism de compensare, care intervine atunci cînd alca-

loza respiratorie persistă o perioadă mai lungă de timp. Observațiile făcute pe indivizii aflați în perioada de adaptare la altitudine au arătat că reacția compensatorie renală se instalează destul de lent. Chiar după cîteva săptămîni, concentrația plasmatică a ionilor [H^+] este încă ușor scăzută (766, 3206). Același lucru poate fi observat și la bolnavii cu afecțiuni pulmonare cronice (119, 1027, 1567). Ca urmare a compensării renale, parametrii acidobazici înscriși în fig. 111 vor trece din punctul B în punctul C. Cu timpul însă, datorită creșterii travaliului respirator ca urmare a hiperventilației, precum și adaptării centrului respirator la hipoxemie (766 3206), ventilația va avea tendință la scădere, pCO_2 va reveni către 40 mmHg, iar concentrația ionilor [H^+] va crește. Așa se explică virarea pH-ului către zona mai acidă (punctul D din fig. 111). În acest moment, parametrii acidobazici vor fi identici cu cei întîlniți în acidoza metabolică pură. O creștere a pCO_2 peste 40 mmHg va da un tablou de acidoză mixtă, metabolică și respiratorie (1322). Mecanismul de normalizare a parametrilor acidobazici (trecerea lor din punctul D în punctul A în fig. 111) este probabil același cu cel întîlnit în compensarea renală la bolnavii hipercapnici (1322).

Ca urmare a eliminării crescute de bicarbonat și baze titrabile în urină, pH-ul acesteia va fi crescut, în timp ce eliminarea urinară de fosfat și amoniu va scădea (240, 353, 396, 850, 1054, 1492, 1540). Eliminarea de Na^+ și K^+ va fi crescută (462, 1279). Pulmonii sînt o cale suplimentară de pierdere a bicarbonatului, prin transformarea HCO_3^- în H_2CO_3 (464), necesitînd prezența în sînge a unui acid mai puternic decît acidul carbonic. Cînd adaptarea renală este completă, eliminarea prin rinichi a HCO_3^- scade, urinile devin acide, stabilindu-se un echilibru al acizilor nevolatili la un prag mai scăzut al bicarbonaților plasmatici (850).

Mecanismul de compensare renală pare a fi legat de eliminarea crescută prin urină a citratului, primul compus al ciclului Krebs și una din principalele surse energetice ale rinichiului (493). În alcaloză, eliminarea renală a citratului a fost găsită crescută atît la om (493), cît și la animal (618). În alcaloza respiratorie aceasta se datorește inhibiției intracelulare a utilizării sale (113).

O particularitate mai greu de explicat este absența compensării renale în alcaloza respiratorie din anemii (104, 1118).

5. Tabloul biologic în alcaloza respiratorie

Interpretarea corectă a parametrilor echilibrului acidobazic la un bolnav ce hiperventilează trebuie făcută ținînd seama de caracterul acut sau cronic al tulburării, precum și de gradul de compensare realizat de mecanismele amintite mai înainte. În alcalozele acute, pH-ul sanguin poate fi mult crescut (7,50—7,70), în timp ce [HCO_3^-] plasmatic este numai puțin scăzut (20—22 mEq/l). În alcalozele cronice, parțial compensate, deși pH-ul este numai puțin crescut peste 7,45, [HCO_3^-] prezintă o scădere apreciabilă (15—20 mEq/l). În fine, de multe ori, un pH normal (sub 7,45) este expresia echilibrului realizat de către rinichi între pCO_2 scăzută (sub 35 mmHg) și [HCO_3^-] plasmatic proporțional scăzut (sub 24 mEq/l). În fig. 112 redăm ra-

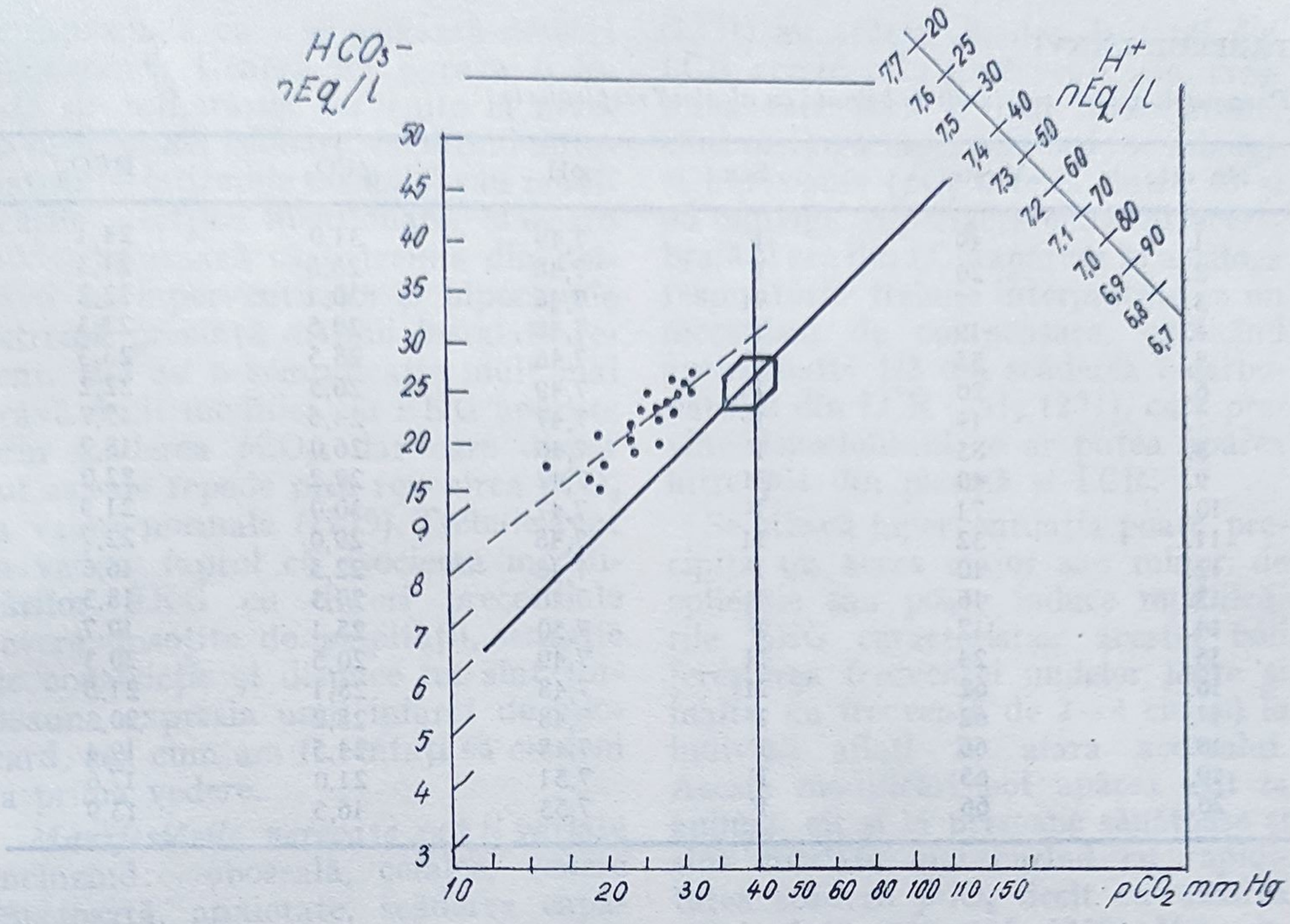


Fig. 112 — *Relația pCO_2—HCO_3^-— pH la 20 bolnavi cu alcaloză respiratorie.*

portul existent între pCO_2 — [HCO_3^-] — pH la 20 bolnavi cu alcaloză respiratorie decompensată, ai căror parametri acidobazici sînt înscriși în tabelul LXXVI.

Modificările electroliților plasmatici sînt consecința schimburilor ionice ce au loc între spațiile i.c./e.c. apărute în vederea menținerii echilibrului ionic, atunci cînd, prin scăderea pCO_2, concentrația ionilor H^+ în lichidul extracelular crește (alcalemie). Hipopotasemia se datorește, în primul rînd, pătrunderii K^+ în celulă și, într-o oarecare măsură, eliminării sale crescute prin urină. Rareori însă K^+ scade sub 3 mEq/l, iar atunci cînd hipoxemia este importantă, concentrația sa plasmatică are chiar tendința la creștere.

Cloremia este aproape invariabil crescută, fără ca valorile să fie prea mari. Concomitent Na^+ plasmatic poate fi scăzut, atît prin pătrunderea sa intracelulară, cît și prin eliminările renale crescute.

În hiperventilațiile moderate, progresive, lactatul plasmatic este numai ușor crescut, nedepășind de regulă 4 mEq/l. Existența unor valori mai mari poate fi înregistrată în hiperventilațiile importante instalate acut (1775) sau în condițiile în care hipoxia tisulară este marcată (965). În această situație, „gaura anionică" indică destul de fidel hipobazemia compensatorie (965), mărimea sa fiind proporțională cu creșterea lactatemiei.

În sindromul „hipoxemie-hipocapnie" ($pO_2\downarrow$, $pO_2\downarrow$), pO_2 (uneori și saturația O_2) este scăzută. Discordanța dintre pO_2 și SaO_2 întîlnită în hipoxemiile moderate se datorește devierii la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei (965).

TABELUL LXXVI

Parametrii acidobazici la 20 de bolnavi cu alcaloză respiratorie

Nr. crt.	Vîrsta	Sex	*p*H	pCO_2	HCO_3^-
1.	49	F	7,49	31,0	24,1
2.	20	F	7,48	28,5	21,3
3.	7	M	7,46	30,1	22,2
4.	19	F	7,48	29,5	22,3
5.	55	F	7,46	28,5	23,3
6.	20	F	7,49	26,5	22,2
7.	19	F	7,47	24,5	17,7
8.	85	F	7,46	26,0	18,7
9.	40	M	7,47	29,2	22,0
10.	71	F	7,47	30,0	21,9
11.	32	M	7,48	29,0	22,7
12.	10	F	7,48	22,5	16,6
13.	16	F	7,46	27,3	18,3
14.	17	F	7,50	25,1	19,7
15.	24	M	7,49	20,5	20,3
16.	62	M	7,48	28,1	21,5
17.	62	F	7,48	28,2	20,3
18.	66	F	7,48	24,5	19,1
19.	65	F	7,51	21,0	17,6
20.	66	F	7,53	16,5	13,9

6. Tabloul clinic al alcalozei respiratorii

Simptomatologia întîlnită la bolnavii cu hiperventilație este polimorfă și poate ține atît de alcaloza respiratorie pe care o induce, cît și de afecțiunea de bază în cadrul căreia apare. De multe ori însăși hiperventilația este dificil de afirmat, întrucît creșterea volumului respirator poate apărea nu prin mărirea numărului respirațiilor, ci printr-o creștere insesizabilă a amplitudinii acestora. Senzația de lipsă de aer pe care unii bolnavi o acuză nu corespunde totdeauna unei dispnei adevărate. Existența unui tiraj cu bătăi ale aripilor nasului, însoțite de cianoză, traduce de obicei o hipoxie severă (518, 965, 1279). O hiperventilație evidentă la un bolnav stuporos sau comatos are de obicei un prognostic grav (518). Așa se explică mortalitatea mare întîlnită la bolnavii care prezintă o alcaloză respiratorie (278, 1053, 1054, 1736).

Manifestările cardiovasculare întîlnite la bolnavii cu hiperventilație sînt multiple și dificil de interpretat. Se știe că la cîine, alcalemia produsă prin hipocapnie scade debitul cardiac, presiunea arterială și fluxul sanguin cerebral (255, 464, 968, 1279, 1299). Ischemia miocardică produsă de scăderea fluxului coronarian și de alterarea eliberării O_2 de către hemoglobină ca urmare a devierii la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei (1602, 1774) poate explica tahicardia, palpitațiile, durerile precordiale care apar uneori, precum și modificările EKG: aplatizarea undei T, subdenivelarea de S-T sau mai rar modificările de QRS. Acestea din urmă sînt considerate de Ayres și col. (102) ca ținînd mai curînd

de hipoxemia care se asociază deseori hipocapniei. Geneza lor pare a fi legată de tulburările survenite la nivelul membranei celulare, facilitînd automatismul (aritmiile posibile) sau modificările electrice menţionate. Mazzaro (1054) apreciază că o treime din bolnavii cu hiperventilaţie şi hipocapnie extremă prezintă aritmii instalate recent. Ele au o semnificaţie mult mai gravă decît modificările EKG apărute prin scăderea pCO_2, dar care dispar tot aşa de repede prin revenirea pCO_2 la valori normale (1279). Trebuie avut în vedere faptul că asocierea modificărilor EKG cu dureri precordiale severe, însoţite de palpitaţii, senzaţie de constricţie şi dispnee nu sînt totdeauna expresia unui infarct de miocard, aşa cum am fi tentaţi să credem la prima vedere.

Manifestările nervoase pot fi variate incluzînd: oboseală, cefalee, vedere încețoșată, anxietate, scăderea capacităţii de concentrare, scăderea performanţelor psihomotorii, iritabilitate, ameţeli, vertij şi sincopă, obnubilare şi chiar comă (223, 464, 1279, 1397, 1444). Interpretarea acestor manifestări variate trebuie făcută ţinînd seama de influenţa posibilă asupra funcţiei cerebrale a patru factori modificaţi concomitent la majoritatea bolnavilor la care ne referim: pH, pCO_2, pO_2 şi lactatul plasmatic (518). Se ştie că hipocapnia scade debitul sanguin cerebral cu 30—35% (228), efect care nu poate fi anulat decît de o hipoxemie foarte marcată (1478). Sub o valoare a pO_2 de 30 mmHg fluxul sanguin cerebral creşte în ciuda persistenţei unui pCO_2 scăzut. Hipoxemia cerebrală pare că se instalează mai ales în cazurile în care hipocapnia rezultă din răspunsul respirator la hipoxemie, decît atunci cînd hipocapnia a fost indusă voluntar. Plum şi Posner (1271) au arătat că, deşi lactatul din LCR creşte prin hiperventilaţie, creşterea este încă şi mai mare atunci cînd pe lîngă hiperventilaţie se adaugă şi hipoxemia (pO_2 arterial între 45 şi 65 mmHg). Hiperlactatemia intracerebrală şi cea din LCR apărute în alcaloza respiratorie trebuie interpretate ca un mecanism de compensare, explicînd aproximativ 1/3 din scăderea bicarbonatului din LCR (831, 1271), care previne dezechilibrul ce ar putea apărea între pH din plasmă şi LCR.

Se ştie că hiperventilaţia poate precipita un acces major sau minor de epilepsie sau poate induce modificările EEG caracteristice acestei boli (creşterea frecvenţei undelor lente şi înalte, cu frecvenţă de 2—4 cicli/s) la indivizii aflaţi în afara accesului. Aceste modificări pot apărea atît la animal, cît şi la persoane sănătoase şi sînt corelate mai curînd cu rapiditatea scăderii pCO_2 decît cu valoarea sa absolută (248, 255, 1279). Mecanismul lor de producere a fost pus pe seama vasoconstricţiei şi hipoxiei cerebrale consecutive. Aceeaşi explicaţie a fost dată acceselor de vertij şi sincopă (223, 1397, 1444) sau parestezиilor şi instabilităţii neuromusculare (senzaţie de extremităţi reci, transpiraţii profuze sau ale mîinilor, crampe şi fibrilaţii musculare).

Tetania francă (mai rar) sau frustă (mai ades) face parte din tabloul clasic al alcalozei respiratorii. Clinic, ea nu poate fi diferenţiată de tetaniile hipocalcemice. Ea a fost interpretată ca ţinînd de scăderea fracţiei ionizate a Ca^{++} seric, ca urmare a scăderii concentraţiei ionilor $[H^+]$ şi a creşterii pH-ului (1054). Totuşi, atît Ca^{++} total, cît şi fracţia ionizată a sa au fost găsite normale (627), mecanismul său rămînînd încă necunoscut (255, 464).

7. Tratamentul alcalozei respiratorii

Se știe că celula are mecanisme de compensare a alcalozei mai puțin eficiente decît cele ale acidozei (11). Pe lîngă modificările electrolitice cu răsunet cardiovascular și nervos amintite, se știe că între captarea oxigenului în țesuturi și valorile pCO_2 alveolar există o relație inversă (819). Alterarea metabolismului energetic, reflectat în scăderea captării O_2, poate fi legată de modificarea activității ionilor H^+ la nivel celular (518). Evident, restabilirea echilibrului acidobazic constituie un obiectiv important, pentru a cărui împlinire însă mijloacele de care dispunem sînt foarte puțin eficiente.

În hiperventilația de origine centrală (sindromul de hipocapnie fără hipoxemie), restabilirea pCO_2 normale poate fi făcută prin administrarea unor inhibitori ai centrilor respiratori (de exemplu, prin barbiturice), tratament preferabil respirației într-un amestec gazos cu CO_2 în concentrație de 5—10% (464). Acesta din urmă poate normaliza pCO_2 fără a influența hiperventilația. Evident, administrarea inhibitorilor centrali ai respirației nu va fi niciodată indicată la bolnavii cu sindrom „hipoxemie-hipocapnie", întrucît scăderea volumului respirator înseamnă în același timp o accentuare a hipoxemiei (965).

Chiar atunci cînd pCO_2 este scăzută printr-o hiperventilație de origine centrală, cunoașterea gradului de compensare renală (scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic) este extrem de importantă. În cazurile în care concentrația plasmatică a $[HCO_3^-]$ se găsește în jurul valorii de 15 mEq/l, normalizarea pCO_2 va trece bolnavul dintr-o alcaloză respiratorie compensată într-o acidoză metabolică, moment în care hiperventilația poate fi consecința creșterii concentrației ionilor $[H^+]$. Pentru ca această situație să fie prevenită, refacerea deficitului de bicarbonat trebuie să preceadă normalizarea pCO_2 (464).

În alcaloza prin hiperventilație secundară, de origine hipoxică (pulmonară sau extrapulmonară), tratamentul etiologic (atunci cînd acesta este posibil) trebuie totdeauna avut în vedere. El va fi adecvat afecțiunii de bază (bronhopneumopatie, stare infecțioasă, infarct de miocard etc.). În condiții de hipoxie asociată cu hipocapnie, oxigenoterapia nu prezintă nici un pericol. În hipoxemiile apărute în cadrul unei insuficiențe respiratorii severe (edem pulmonar, pneumopatii grave), administrarea oxigenului pe sondă (debit 2—10 l/min) nu mai este suficientă, fiind necesară asigurarea unui debit de 40—50 l/min. Aceasta presupune respirația sub cort facial sau chiar respirație asistată. În general, aportul unui amestec bogat în O_2 sub presiune pozitivă intermitentă este uneori singura tehnică capabilă să asigure o bună oxigenare a sîngelui (965). În această situație, paralel dar ceva mai tardiv decît corectarea hipoxemiei, pCO_2 are tendință la normalizare.

18

Alcaloza metabolică

1. Introducere

Dintre tulburările echilibrului acidobazic, alcaloza metabolică se întîlnește probabil cel mai rar. Ea corespunde stării patologice în care concentrația ionilor H^+ în lichidele organismului scade sub 40 nEq/l. Această scădere se poate produce prin legarea lor de un exces HCO_3^- de origine exogenă sau endogenă sau de pierderea excesivă a ionilor H^+, de obicei prin vărsături. Alcaloza metabolică se mai numește „alcaloză nerespiratorie", prin aceasta făcîndu-se distincție de alcaloza respiratorie în care concentrația ionilor H^+ scade ca urmare a hiperventilației și a micșorării pCO_2.

Alcaloza metabolică se numește *compensată* atunci cînd există o creștere a concentrației $[HCO_3^-]$ peste valoarea normală de 26 mEq/l, dar care evoluează cu un pH normal datorită creșterii compensatorii a pCO_2 ca urmare a hipoventilației alveolare.

Alcaloza metabolică se numește *decompensată*, atunci cînd în prezența unei $pCO_2 \geqslant 40$ mmHg și a unui $[HCO_3^-] > 26$ mEq/l, pH-ul arterial este $> 7{,}42$ (1205, 1643).

În fine, există o alcaloză metabolică (numită mai corect hiperbazemie) *compensatorie*, care apare la bolnavii prezentînd o pCO_2 crescută. Menținerea pH-ului în limite normale sau trecerea sa în zona alcalină se datorește creșterii $[HCO_3^-]$ plasmatic (999). În unele cazuri valorile pH-ului pot atinge 7,50 (698).

2. Mecanismele de reglare ce intervin în alcaloza metabolică

Organismul posedă mecanisme de apărare împotriva alcalozei mai puțin eficiente decît împotriva acidozei. Acest lucru se datorește în primul rînd faptului că reacțiile biochimice ce au loc în organism nu duc niciodată la producerea unui exces de baze (730). Dimpotrivă, atît în condiții fiziologice (ca, de exemplu, în efort), cît și în condiții patologice (acidoză lactică, cetoacidoză) hiperproducția de intermediari acizi poate fi cantitativ importantă și frecvent întîlnită în practică.

Înțelegerea mecanismului prin care organismul luptă împotriva excesului de baze necesită precizarea că alcaloza metabolică nu înseamnă un bilanț pozitiv al ionilor HCO_3^-, ci un bilanț negativ al ionilor H^+. În condiții experimentale însă, alcaloza metabolică poate fi cel mai ușor produsă

prin administrarea i.v. a unor substanţe bazice. În această situaţie organismul pune în joc mecanismele de intervenţie rapidă (reglarea imediată), urmate de mecanismele cu intervenţie mai lentă (reglarea renală şi respiratorie).

a) **Reglarea imediată** este îndeplinită prin intervenţia mecanismelor tampon atît extracelulare, cît şi intracelulare (fig. 18). Modul în care ele intervin a fost apreciat cantitativ de Swan şi col. (1569) care au urmărit echilibrul acidobazic la cîini nefrectomizaţi, perfuzaţi cu o soluţie de bicarbonat în cantitate de 20 mEq/kg corp. După cum se observă, cea mai mare parte din bicarbonatul administrat este tamponat în spaţiul extracelular, în special ca urmare a acumulării HCO_3^- în acest sector. Concentraţia extracelulară a bicarbonatului ajunge la 60—70 mEq/l, iar pH-ul creşte la 7,60—7,65. Acest pH este rezultatul atît al creşterii concentraţiei $[HCO_3^-]$, cît şi al reacţiei compensatorii respiratorii. Prin hipoventilaţia pe care o induce, concentraţia plasmatică a H_2CO_3 creşte de la 1,25 la 2,50 mEq/l, iar pH-ul scade de la 7,80 la 7,60.

Dintre mecanismele compensatorii intracelulare, cel mai important, explicînd 26% din capacitatea tampon totală, este reprezentat de schimbul ce are loc între ionii H^+ i.c. cu ionii Na^+ e.c. (472). În celulă, ionii H^+ provin în cea mai mare parte din disocierea proteinelor şi a fosfaţilor organici. O parte din ei pot să provină din carbonatul osos. O mică parte din HCO_3^- (4%) este transformat în H_2CO_3 ca urmare a eliberării unor cantităţi crescute de acid lactic, conform reacţiei:

$$Na^+ \cdot HCO_3^- + \text{acid lactic-}H^+ \rightarrow Na^+ \cdot \text{lactat} + H_2CO_3,$$

şi, în fine, un procent de 2% din HCO_3^- administrat pătrunde în celulă în schimbul ionului Cl^-.

b) **Reglarea renală** intervine în mod obişnuit cu o eficienţă marcată. Un rinichi normal este capabil să elimine bicarbonatul de sodiu mult mai rapid decît poate elimina un exces de acizi (1262). Acest lucru presupune însă existenţa unui prag normal de reabsorbţie a $[HCO_3^-]$ situat în mod obişnuit la valoarea de 25—26 mEq/l filtrat glomerular, adică la valoarea concentraţiei plasmatice normale de $[HCO_3^-]$. În acest fel, orice exces de bicarbonat va fi eliminat prin urină. Persistenţa unei alcaloze metabolice presupune totdeauna o creştere a pragului de reabsorbţie tubulară a HCO_3^- filtrat care să se menţină şi după ce cauza declanşantă a alcalozei a dispărut. Întrucît o reabsorbţie tubulară crescută de $[HCO_3^-]$ presupune o eliminare excesivă de ioni $[H^+]$ (deci un bilanţ negativ al acestui cation), mecanismul de întreţinere a unei alcaloze metabolice trebuie legat de creşterea pragului de reabsorbţie a $[HCO_3^-]$. Acesta poate fi produs de unul din următoarele 4 mecanisme: 1) creşterea $p CO_2$; 2) depleţia de potasiu; 3) creşterea secreţiei hormonilor mineralocorticosteroizi şi 4) scăderea Cl^- plasmatic.

Modul prin care aceşti factori pot creşte pragul de reabsorbţie tubulară a HCO_3^- este în prezent bine cunoscut (fig. 113).

— Influenţa $p CO_2$ asupra reabsorbţiei HCO_3^- în tubul renal este mai evidentă în acidoza sau alcaloza respiratorie. Creşterea $p CO_2$ măreşte reabsorbţia HCO_3^-, în timp ce scăderea $p CO_2$ o reduce (vezi cap. 16 şi 17).

În ambele situaţii, creşterea $[HCO_3^-]$ plasmatic prin accentuarea reabsorbţiei sale (cînd $p CO_2$ creşte) sau scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic prin diminuarea reabsorbţiei sale tubulare (cînd $p CO_2$

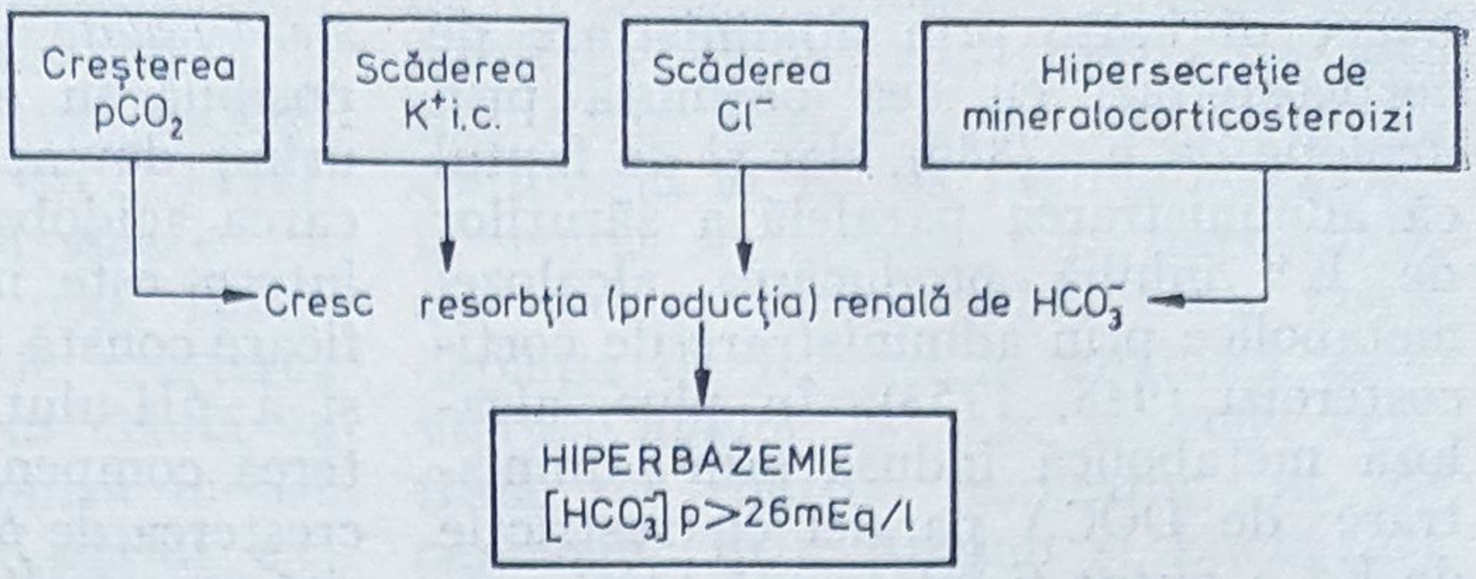


Fig. 113 — *Factorii de creştere a pragului de reabsorbţie tubulară a* HCO_3^-.

scade) au o semnificaţie „compensatorie" a tendinţei de scădere şi respectiv de creştere a *p*H-ului. Creşterea sau scăderea reabsorbţiei $[HCO_3^-]$ este consecinţa nu a creşterii sau a scăderii *p*H-ului, ci a creşterii sau a scăderii pCO_2 însăşi;

— Influenţa *metabolismului potasic* asupra reabsorbţiei tubulare de HCO_3^- este bine cunoscută. Se ştie că administrarea de KCl diminuează reabsorbţia sa renală şi scade deci $[HCO_3^-]$ plasmatic (553). Cînd concentraţia plasmatică a K^+ scade sub valoarea de 4 mEq/l, reabsorbţia tubulară a HCO_3^- creşte peste 25 mEq/l filtrat glomerular. Este probabil că factorul care controlează reabsorbţia tubulară a HCO_3^- nu este concentraţia e.c., ci concentraţia i.c. a K^+ (1262). Perfuzia rapidă de K^+ produce o creştere i.c. a acestui cation şi o scădere a concentraţiei ionilor H^+. Ionii H^+ care părăsesc celula vor fi tamponaţi de bicarbonatul e.c. (fig. 18), a cărui concentraţie scade. La nivelul celulei tubulare distale (fig. 114) schimburile ionice (secreţia de K^+ şi H^+ contra Na^+ reabsorbit) s-ar face competitiv. Scăderea eliminării K^+, ca urmare a depleţiei sale i.c., ar fi urmată de o secreţie crescută de ioni H^+. Dacă o astfel de competiţie există, ea nu poate acţiona decît la nivelul nefronului distal, singura porţiune unde K^+ este secretat. Totuşi, studiile de micropunctură (888) arată că hipopotasemia influenţează secreţia acidă în special în tubul proximal;

— Influenţa *hormonilor mineralocorticosteroizi* asupra eliminărilor urinare de $[HCO_3^-]$ este bine cunoscută, deşi mecanismul prin care se realizează acest efect este încă discutat (730, 850, 1262). Modul prin care administrarea acestor hormoni (aldosteron, DOCA) produce alcaloză metabolică poate fi *direct* sau *indirect*, ca urmare a depleţiei i.c. de K^+ pe care o produce. Prima eventualitate este susţinută de posibilitatea producerii unei alcaloze metabolice la animale la care depleţia de K^+ este mică. De asemenea, s-a observat că menţinerea unei depleţii de K^+ prin regim restrictiv, după oprirea administrării hormonilor steroizi, nu împiedică restabilirea concentraţiei normale a $[HCO_3^-]$ plasmatic (850). În fine, mineralocorticosteroizii scad *p*H-ul urinar ca urmare a creşterii reabsorbţiei $[HCO_3^-]$ (131, 873, 1088) înainte ca depleţia de K^+ să aibă timp să se instaleze (730). A doua eventualitate este susţinută nu numai de asemănarea alcalozei meta-

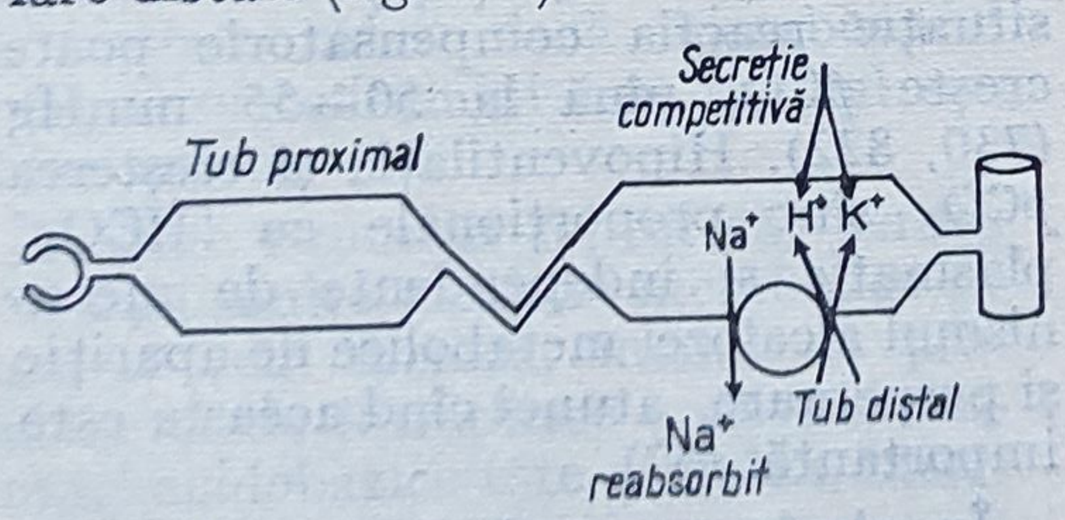


Fig. 114 — *Secreţia competitivă a* H^+ *şi* K^+ *la nivelul tubului distal în procesul reabsorbţiei active de* Na^+.

bolice obținute prin administrare de corticosteroizi cu cea obținută prin depleție de K^+ (885), dar și de faptul că administrarea paralelă a sărurilor de K^+ inhibă producerea alcalozei metabolice prin administrare de corticosteroizi (948, 1753). În plus, alcaloza metabolică indusă prin administrare de DOCA paralel cu restricție de K^+ a putut fi înlăturată prin creșterea aportului de K^+, chiar dacă după instalarea alcalozei metabolice animalele erau nefrectomizate (1191). Administrarea numai a sărurilor de Na^+ nu aveau același efect. Se poate considera (850) că hormonii mineralocorticosteroizi produc alcaloză metabolică în primul rînd printr-un efect direct asupra mecanismului de transport tubular, depleția de K^+ intervenind în mod indirect, atunci cînd ea este importantă (273, 589, 885);

— *Hipocloremia* poate duce la creșterea $[HCO_3^-]$ plasmatic printr-o reabsorbție crescută a acestuia în tubul renal. Dimpotrivă, hipercloremia scade $[HCO_3^-]$ plasmatic ca urmare a reabsorbției sale tubulare scăzute. Acoperirea deficitului sau înlăturarea excesului de Cl^- duce rapid la normalizarea concentrației plasmatice de $[HCO_3^-]$ (1262). Scăderea reabsorbției $[HCO_3^-]$ și deci a concentrației sale plasmatice se datorește creșterii cantității de Cl^- filtrate în glomerul și gradientului reabsorbției sale. Reabsorbția crescută de Cl^- va fi efectuată în detrimentul $[HCO_3^-]$, ca urmare a măririi gradientului împotriva căruia sînt secretați ionii H^+ și reabsorbiți ionii $[HCO_3^-]$.

Consecințele creșterii secreției acide în nefroni peste valoarea presupusă în raport cu $[HCO_3^-]$ plasmatic sînt previzibile, manifestîndu-se ca o alcaloză tubulară renală (730). În perioada constituirii ei, urina va fi mai acidă decît cea presupusă de încărcarea bazică, consecință a reabsorbției de bicarbonat. După instalarea unui nou *steady state*, perpetuarea alcalozei este posibilă în condițiile în care reacția urinii devine proporțională cu încărcarea acidobazică, cu toate că mediul intern este modificat. Această modificare constă inițial în creșterea $[HCO_3^-]$ și a pH-ului. Hipoventilația și creșterea compensatorie a pCO_2 vor limita creșterea de pH. În același timp, datorită creșterii pCO_2, secreția acidă renală va crește și mai mult, astfel încît, după atingerea unui nou *steady state*, retenția de baze va fi mai mare decît cea înregistrată înaintea instalării compensării respiratorii (730).

c) **Reglarea respiratorie** a unei alcaloze metabolice a fost descrisă atît la cîine, cît și la om (57, 317 a, 554, 558, 851, 907, 1183, 1227, 1471, 1551). Gradul de compensare însă este variabil și uneori chiar absent (479, 606, 1041, 1183, 1362, 1630). S-a sugerat că apariția și gradul compensării respiratorii a unei alcaloze metabolice pot fi dependente de mecanismul de producere al acesteia (479, 606, 851). La individul normal, de exemplu, compensarea respiratorie este absentă în alcaloza metabolică moderată (pH 7,44—7,48) dată de depleția de K^+, dar prezentă cînd cauza alcalozei este reprezentată de o pierdere netă de ioni H^+ ori de un cîștig de baze (606, 927, 1551). Acestea din urmă sînt alcalozele metabolice perpetuate printr-o creștere a pragului de reabsorbție tubulară a HCO_3^- (707). În această situație reacția compensatorie poate crește pCO_2 pînă la 50—55 mmHg (730, 822). Hipoventilația și creșterea pCO_2 sînt proporționale cu $[HCO_3^-]$ plasmatic și independente de mecanismul alcalozei metabolice de apariție și perpetuare, atunci cînd aceasta este importantă (57).

În alcaloza metabolică produsă de depleția de K^+, în care creșterea concentrației $[HCO_3^-]$ și a pH-ului arterial

se consideră a fi determinată de schimburile ionice prin membrana celulară, cît și de alterarea reabsorbției [HCO_3^-] în rinichi (324, 365, 389, 1317, 1442), modificarea ventilației alveolare nu poate fi evidențiată (57, 606, 1227). Explicația pare a ține de creșterea concentrației ionilor H^+ în celulă ca urmare a schimburilor ionice induse de depleția de K^+, deși $\not p$H-ul e.c. crește. Dacă un astfel de dezechilibru între starea acidobazică i.c. și e.c. există în depleția de K^+ și dacă acesta se aplică și la celulele sistemului nervos central implicate în controlul respirației, se poate anticipa că respirația alveolară de repaus întîlnită în acest dezechilibru electrolitic nu va urma modificările presupuse de creșterea [HCO_3^-] e.c. (1368). Este posibil ca în LCR și în țesutul cerebral, conținutul în K^+ să rămînă constant, în ciuda variațiilor e.c. importante ale acestui cation (235, 236). Dacă depleția de K^+ *per se* modifică activitatea ionilor H^+ e.c. în zona centrală de control respirator, nu se cunoaște (707). Aquino și Lucke (57) consideră că în această situație lipsa compensării respiratorii poate fi secundară alterării sensibilității neuronilor centrali (legată de probabila modificare a potențialului de membrană), precum și efectului stimulator opozant asupra centrului respirator, secundar unei treceri i.c. a ionilor H^+.

3. Clasificarea etiopatogenetică a alcalozelor metabolice

În tabelul LXXVII, alcalozele metabolice sînt împărțite etiopatogenetic în două mari categorii: alcaloze prin creștere absolută a HCO_3^- în organism și alcaloze prin creșterea relativă a [HCO_3^-] în organism. În prima categorie sînt incluse situațiile care duc la creșterea cantității totale de [HCO_3^-] (cu scăderea paralelă a concentrației ionilor H^+), fie de origine exogenă, fie de origine endogenă. În cea de a doua categorie sînt incluse situațiile care duc la o pierdere exogenă de ioni H^+, motiv pentru care $\not p$H-ul va fi crescut chiar dacă bicarbonatul total al organismului este normal sau chiar scăzut.

Trebuie remarcat faptul că, pentru cele mai multe alcaloze metabolice pe care le vom analiza, modul de producere și de întreținere a acestei tulburări acidobazice este complex, intervenind fie mai multe cauze declanșatorii, fie mai multe mecanisme de întreținere. Din acest punct de vedere, evident, clasificarea propusă de noi poate fi, într-o oarecare măsură, inexactă. În alcaloza metabolică din vărsături, de exemplu, pe lîngă pierderea de ioni H^+, intervin — într-o măsură mai mare sau mai mică — pierderile consecutive de K^+, precum și „contracția" spațiului extracelular ca urmare a deshidratării. Invers, în tratamentul diuretic prelungit, alcaloza poate să apară nu numai prin „contracția" spațiului extracelular, dar și prin pierderile de K^+ pe care le antrenează sau prin stimularea secreției de aldosteron, consecință a scăderii volumului sanguin eficient.

Interpretarea datelor pe care le vom expune în subcapitolele următoare trebuie făcută ținînd totdeauna seama de asocierea posibilă a cauzelor și mecanismelor implicate în instalarea unei alcaloze metabolice.

TABELUL LXXVII

Clasificarea etiopatogenetică a alcalozelor metabolice

A. Alcaloză prin creșterea absolută a HCO_3^- (cantitatea totală a HCO_3^- în organism crescută)

1. Aport exogen crescut
   a. ingestia de alcaline
   b. perfuzia cu bicarbonat, lactat, citrat etc.
   c. perfuzia de plasmă, transfuzia de sînge citratat
   d. dializa extrarenală cu soluții alcaline la anurici
2. Aport endogen crescut
   a. boli osteolitice
   b. corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii
   c. alcaloza metabolică postacidotică
3. Producție renală crescută
   a. exces de mineralcorticosteroizi
      — boala Cushing
      — hiperaldosteronismul primar
      — hiperaldosteronismul secundar
      — pseudoaldosteronismul
      — tratamentul steroidic
      — hipercalcemia
   b. depleție de potasiu
      — aport inadecvat
      — pierderi digestive crescute
      — pierderi renale crescute
4. Producție crescută de HCO_3^- paralel cu pierderea ionilor H^+
   a. vărsături
      — stenoză pilorică și alte ocluzii înalte
      — disgravidie
      — vărsături de origine centrală
   b. aspirație gastrică

B. Alcaloză prin creșterea relativă a HCO_3^- (cantitatea totală de HCO_3^- în organism normală sau scăzută): contracția spațiului extracelular.

a. tratament diuretic (tiazidice, furosemid, acid etacrinic, mercuriale, inhibitori ai anhidrazei carbonice)
b. alte deshidratări hipertone.

4. Alcalozele metabolice produse prin aport excesiv exogen de baze

a) **Ingestia de alcaline.** Un aport de bicarbonat pe cale digestivă nu poate duce la alcaloză metabolică decît în condițiile în care funcția renală este într-o oarecare măsură alterată. Se știe că rinichiul are posibilitatea de a elimina excesul de HCO_3^- mai rapid decît excesul de acizi (1262). Un aport de bicarbonat de Na de 140 g/24 h, timp de mai multe săptămîni, antrenează numai o ușoară creștere a valorilor [HCO_3^-] plasmatic (1455).

În clinica umană, Burnett (267) a descris, sub termenul de „sindrom lapte-alcaline", o alcaloză metabolică ce apare la bolnavii ulceroși tratați timp îndelungat cu alcaline și aflați pe o dietă cu potențial alcalinizant (lapte).

b) **Perfuzia i.v.** a unei substanțe alcaline ($NaHCO_3$, Na_2CO_3, THAM) sau alt anion metabolizabil (lactatul sau citratul de Na) făcută rapid și în

doză mare produce de obicei o alcaloză metabolică tranzitorie (1505, 1534, 1745), întrucît eliminarea substanței bazice se face cu oarecare întîrziere. Alcaloza este deosebit de marcată dacă administrarea soluției alcaline este făcută la animale nefrectomizate (1569). Utilizarea mai mult sau mai puțin justificată a bicarbonatului de sodiu pentru bronhospasm sau pentru tulburări de ritm cardiac a făcut alcaloza iatrogenă o eventualitate destul de frecventă (424, 518).

În practică, cea mai frecventă alcaloză metabolică este aceea care apare în cursul tratamentului unei acidoze cu bicarbonat de Na. Nici o formulă de calcul a necesarului de soluție alcalină nu s-a dovedit capabilă să indice deficitul real de baze. Folosirea aceleiași cantități de soluție alcalină la un grup de bolnavi apreciați a avea același grad de acidoză metabolică poate duce atît la o subcorectare, cît și la o supracorectare a acestei tulburări. Supracorectarea (alcaloza metabolică) pare să se întîlnească mai frecvent după tratamentul cu bicarbonat de Na^+ (1007, 1092, 1118), indiferent dacă soluția folosită este izotonă (14 g/l = 333 mEq/l) sau hipertonă (42 g/l sau 84 g/l). Frecvența mare a alcalozei metabolice, apreciată de noi în aproximativ 20% din cetoacidozele diabetice tratate cu bicarbonat de Na, a făcut ca în Clinica de nutriție și boli metabolice această soluție alcalină să fie înlocuită cu o alta avînd în compoziția ei carbonatul de sodiu și clorura de sodiu, în concentrații variabile, realizînd trei variante: una izotonă (309 mOsm/l), alta hipertonă (395 mOsm/l) și alta hipotonă (222 mOsm/l). Analizînd 1000 de cetoacidoze diabetice tratate cu aceste soluții, în cantități variabile, între 500—2500 ml/24 h, în raport cu profunzimea acidozei, alcaloza metabolică nu a fost întîlnită decît în 3,2% din cazuri.

c) **Perfuzia de plasmă** (144), *transfuzia masivă de sînge citratat* (913, 1643) constituie cauze rare de alcaloză metabolică. Acestea apar îndeosebi în condițiile unei funcții renale alterate.

d) **Dializa extrarenală** la bolnavii anurici la care se utilizează o soluție dializantă alcalină se poate complica cu o alcaloză metabolică atunci cînd necesarul de substanță bazică a fost supraestimat (1643).

5. Alcalozele metabolice prin aport crescut de baze de origine endogenă

a) **Afecțiunile osteolitice** (133, 470, 1643) pot să ducă la eliberarea din os a sărurilor de Ca^{++} (carbonat și fosfat) a căror cantitate este apreciată la un individ adult în jur de 50 000 mEq (61). Eliberarea din os a carbonatului și fosfatului presupune fixarea ionilor H^+, carbonatul devenind bicarbonat, iar fosfatul trivalent trecînd în valență 1,8 (616, 850, 1337). Noi am întîlnit o alcaloză metabolică importantă ($\not p$H între 7,52 și 7,68), deosebit de rezistentă la tratament, la un bărbat în vîrstă de 62 de ani, avînd un neoplasm pulmonar cu metastaze osoase.

b) **Corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii,** în special prin reventilare mecanică, poate duce la creșterea tranzitorie a $\not p$H-ului peste 7,45, datorită scăderii rapide a $\not pCO_2$, la bolnavi prezentînd o creștere compensatorie a $[HCO_3^-]$ plasmatic. Dacă bolnavul respectiv prezintă o depleție de K^+ (urmare a tratamentului diuretic frecvent utilizat la bolnavii cu cord pulmonar cronic), de Cl^- sau o deshidra-

tare extracelulară, alcaloza metabolică evidențiată prin scăderea $\not pCO_2$ poate să persiste o perioadă de timp mai îndelungată. Atît hipopotasemia (1149), cît și hipocloremia, întîlnite frecvent la hipercapnici, pot explica persistența unei concentrații crescute a $[HCO_3^-]$ plasmatic, care în mod obișnuit ar trebui să revină la normal odată cu normalizarea $\not pCO_2$ (999). În aceste situații, concomitent cu măsurile de restabilire a ventilației pulmonare normale, este necesară și acoperirea deficitelor de K^+ și Cl^-.

Trebuie avut în vedere că la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică interpretarea corectă a cauzei tulburării echilibrului acidobazic poate fi dificilă, cu atît mai mult cu cît hipoventilația alveolară reprezintă uneori reacția compensatorie la o alcaloză metabolică produsă de depleția hidrosalină (1471, 1630, 1643). În plus la acești bolnavi alcaloza metabolică poate să apară cu intermitență, mai ales în cursul dimineții, cînd eliminarea excesului de CO_2 acumulat în timpul nopții, pune în evidență excesul $[HCO_3^-]$ apărut compensator și care se elimină prin rinichi cu oarecare latență (999).

Este bine de știut că retenția compensatorie de $[HCO_3^-]$ în plasmă nu poate depăși mai mult de 2 ori valoarea normală (40—50 mEq/l). Dimpotrivă, $\not pCO_2$ poate depăși cu de 4—5 ori cifra normală, ajungînd uneori pînă la 200 mmHg. Lipsa posibilității creșterii compensatorii a $[HCO_3^-]$ dincolo de limita amintită face ca orice depășire a $\not pCO_2$ peste 80 mmHg să ducă la apariția unei acidoze respiratorii severe.

c) **Alcaloza metabolică postacidotică** (850) a fost descrisă ca o reacție de supracompensare a acidozei apărute în cursul unei diaree. Ea nu se datorește tratamentului cu bicarbonat, fiind pusă în legătură cu excesul de acizi organici produși în cursul diareei, a căror metabolizare va scoate la iveală creșterea compensatorie a $[HCO_3^-]$ în plasmă. Această creștere este în general mică (baze exces < 6 mEq/l) și de obicei tranzitorie. Sodiul plasmatic poate fi uneori crescut.

6. Alcalozele metabolice apărute prin producție renală crescută de HCO_3^-

a) **Excesul de mineralocorticosteroizi.** Se știe de mult că administrarea prelungită de DOCA la om (991, 1228) sau la animal (1456) duce la apariția unei alcaloze metabolice. Atît aldosteronul, cît și alți mineralocorticosteroizi sînt capabili să stimuleze secreția acidă în nefroni (730, 1456). Dimpotrivă, suprarenalectomia duce la o scădere a aciditații titrabile și a eliminării urinare de NH_4^+ (1363, 1734).

Mecanismul de producere a alcalozei metabolice prin exces de hormoni corticosuprarenali nu se cunoaște cu precizie. Stimularea *directă a secreției* tubulare de ioni H^+ (535, 591, 949, 1147, 1211) stă la baza alcalozei tubulare renale induse de steroizi (564, 638, 1383). Mecanismul *indirect*, prin depleția de K^+, este sugerat de asemănarea alcalozei metabolice din excesul steroidic cu cea din hipopotasemie (885). Atît experimental, cît și clinic, administrarea de hormoni corticosuprarenali produce o pierdere progresivă de K^+ din organism (730). Aceasta, la rîndul ei, este capabilă să crească secreția acidă (creșterea secreției H^+).

deși relația dintre aceste două procese tubulare este dificil de stabilit cu precizie. Totuși, este de remarcat că în unele cazuri alcaloza metabolică poate să apară și la indivizi cu deficit potasic minim (638, 850). Mai mult, la cîini administrarea de DOCA, ACTH sau cortizon în condiții de restricție potasică produce o alcaloză metabolică progresivă. Întreruperea administrării de hormoni va duce la înlăturarea alcalozei, chiar dacă dieta continuă să fie săracă în K^+ (850). În plus, la indivizii tratați cu hidrocortizon, alcaloza metabolică apare fără depleție de K^+ (107).

„Alcaloza steroidă" se întîlnește în mai multe circumstanțe clinice:

— *În boala Cushing* (1129), alcaloza metabolică se întîlnește în 10—30% din cazuri. Biologic, pe lîngă creșterea [HCO_3^-], Na^+ are o tendință netă la valori crescute, în timp ce K^+ prezintă tendința opusă (alcaloză hipokalemică și hipocloremică). Tulburarea nu se corectează suficient la administrarea de K^+, dar răspunde la tratamentul cu steroizi sau androgeni (1085);

— *În hiperaldosteronismul primar* (sindromul Conn) alcaloza metabolică se întîlnește practic invariabil (43, 106, 360, 1587). Evans și Milns (492) consideră că pierderea de potasiu din țesuturi (tulburare caracteristică a excesului de aldosteron, produsă de o eliminare renală crescută) este înlocuită în raport de 2/1 de Na^+ și H^+, producînd o acidoză intracelulară. Alcaloza metabolică e.c. pare a se datora stimulării secreției acide în nefroni (1456), așa cum o demonstrează creșterea eliminării urinare de NH_4^+ și de aciditate titrabilă. Există date care sugerează că apariția alcalozei metabolice are loc independent de depleția de K^+ care este variabilă. Ionul Cl^- pare a juca un rol, întrucît Graeff și col. (626) au arătat că în unele cazuri de hiperaldosteronism primar, corecția alcalozei metabolice și a deficitului de K^+ este posibilă prin administrarea de KCl, dar nu și prin administrarea de citrat ori bicarbonat de K^+.

— *Hiperaldosteronismul secundar* (stenoza arterei renale, hipertensiunea malignă sau situații asociate cu depleția hidrică extracelulară), *pseudohiperaldosteronismul* (intoxicația cu *Glycyrrhiza glabra*) sau tratamentul steroidic par să producă o alcaloză metabolică printr-un mecanism asemănător. Creșterea eliminării tubulare de ioni H^+ va condiționa generarea unor cantități suplimentare de HCO_3^-. Pentru fiecare mEq de H^+ eliminat peste aportul exogen, 1 mEq de HCO_3^- va fi reținut în organism;

— *Hipercalcemia* produce o alcaloză metabolică prin creșterea secreției de ioni H^+ (1352) sau modificarea pragului renal pentru bicarbonați (704, 705, 850). Această alcaloză metabolică poate să se accentueze prin hipersecreția gastrică de HCl și vărsăturile frecvente în cursul hipercalcemiei (1313 a).

b) **Depleția de potasiu.** Relația potasiului cu tulburările echilibrului acidobazic este bine cunoscută. Ea este tratată pe larg în cap. 8. Aici ne vom referi numai la mecanismul prin care depleția de K^+ poate duce la apariția unei alcaloze metabolice.

Cauzele unui aport scăzut de potasiu sau unei pierderi crescute a acestui cation, pe cale digestivă sau renală, cele două mecanisme prin care poate fi scăzut capitalul potasic al organismului sînt indicate în tabelul XIX (pag. 133). Heppel (717) a observat primul că la șobolanii depletați de K^+ printr-o dietă săracă în acest cation, concentrația plasmatică a Cl^- scade. Ulterior s-a arătat că în această situație, [HCO_3^-] plasmatic este crescut

(388, 570 a), în timp ce [HCO_3^-] din mușchiul scheletic este scăzut (568).

Creșterea [HCO_3^-] plasmatic, cauza alcalozei metabolice, este considerată a fi produsă prin schimburile ionice i.c.-e.c. și/ori prin creșterea reabsorbției tubulare de HCO_3^-.

Schimburile ionice i.c.-e.c. joacă un rol important. Există numeroase date care arată că depleția de K^+, la șobolani și la om, se însoțește de o trecere i.c. a ionilor H^+ (203, 365, 628, 851, 992, 1191), explicînd scăderea *p*H-ului în acest sector (569, 1676), scădere pe care totuși unii autori (293, 456, 1458) nu au putut-o evidenția. Datele de bilanț sugerează că în depleția de K^+ locul acestui cation este luat de Na^+ și H^+ provenit din sectorul e.c. (203, 472). După Darrow (386, 387, 388), Muntwyler și Griffin (1148) și Cooke (365), se apreciază că 2/3 din K^+ ieșit din celulă este înlocuit de Na^+ și 1/3 de H^+. Aceste schimburi ionice nu par a fi dependente de *p*H-ul e.c. crescut, întrucît administrarea de soluții alcaline în acidoza metabolică accentuează intrarea K^+ în celulă (730). Este posibil ca pierderea de K^+ din celulele musculare să se datorească mai curînd creșterii activității aldosteronice secundare depleției e.c. de volum (1734).

Creșterea reabsorbției tubulare de HCO_3^- pare a fi și ea dependentă de depleția de K^+. În hipopotasemie, celulele tubulare au pierdut probabil K^+ și au cîștigat probabil H^+. Creșterea i.c. a ionilor H^+ și în consecință a secreției lor (ca urmare a modificării gradientului electric celulă-lumen) explică valorile crescute ale acidității titrabile și ale NH_4^+ urinar (112, 740). În consecință, deși [HCO_3^-] plasmatic este crescut, urinile vor fi în mod paradoxal acide. În momentul în care depleția de K^+ este importantă, datorită instalării modificărilor morfologice caracteristice așa-zisei „nefropatii kaliopenice" (740, 777, 1092, 1342), capacitatea de acidifiere urinară poate să scadă, iar *p*H-ul urinar să crească.

Se știe că stimularea secreției acide de către hipercapnie (420, 437) ori deficiență de K^+ (250, 589, 836, 1364) se însoțește de o scădere a eliminării și a clearance-ului de K^+ și că, invers, inhibiția secreției acide de către hipocapnie (124, 1539) ori administrarea de K^+ (179, 1190, 1318, 1361, 1740) sau acetazolamidă (180) cresc eliminarea de K^+. Existența unui mecanism secretor competitiv (181) ar mai putea fi sugerată și de modificările paralele ale K^+ și secreției de H^+ în cursul variațiilor circadiene ale eliminării de electroliți (1087) sau sub influența administrării de hormoni corticosuprarenali (730). Totuși, există date care arată că secreția celor doi cationi este independentă și necompetitivă (590, 1317). Mai mult, competiția postulată între secreția de K^+ și H^+ nu poate fi presupusă decît la nivelul tubului distal, singura porțiune a nefronului în care există o secreție de K^+. Or studiile de micropunctură (888) au arătat că depleția de K^+ influențează cu siguranță și mecanismele proximale de acidifiere urinară (730).

Alcaloza metabolică prin depleție potasică (fenomenul Darrow) poate apărea în numeroase circumstanțe (405, 472, 730, 767, 1101b, 1126). Cele mai importante sînt înscrise în tabelul XIX. În aceste situații aproape invariabil intervin și alți factori, în special depleția de Cl^- (479, 821) și hiperactivitatea corticosuprarenală (479). Prin vărsături, de exemplu, pierderile de K^+, deși prezente, participă probabil în măsură mai mică la inducerea alcalozei metabolice decît pierderile de Cl^- sau contracția spațiului extracelular. În această situație, kaliopenia pare a fi mai curînd consecința decît cauza alcalozei metabolice (1314). Odată instalată însă, hipopotasemia

va avea un rol important în perpetuarea alcalozei (1675).

Pierderile *digestive* de K^+ și Cl^- prin diaree merită o mențiune specială. Gamble (565) și Darrow (386) descriu *alcaloza congenitală cu diaree*, consecință a unui deficit moștenit în transportul apei și electroliților prin peretele intestinal (1165). Acești copii au în scaun un exces de Cl^- față de Na^+ (351), iar în sînge se constată scăderea Cl^- și creșterea pH-ului și $[HCO_3^-]$ plasmatic (192, 454, 1314, 1628, 1773). Potasemia este scăzută (570 a), în multe cazuri putînd fi evidențiate la nivelul rinichiului aspectele nefropatiei kaliopenice (1215, 1216). Un tablou asemănător a fost produs de Gardner și col. (570) la șobolani, folosind diete hipopotasemice. Diareea indusă prin alterarea schimbului $Cl^- - HCO_3^-$ în ileonul terminal și pierderile crescute de Cl^- explică apariția alcalozei hipocloremice. Administrarea de acid fosfat dipotasic reface nu numai bilanțul negativ al K^+, dar și bilanțul negativ al Cl^-, oprind diareea.

O pierdere similară de Cl^- poate fi întîlnită și în *colita ulceroasă* (570), ori în *tumorile viloase* hipersecretante ale rectului (623, 1314, 1643). Mecanismul alcalozei metabolice din aceste situații este legat nu numai de pierderile de Cl^-, dar și de hipovolemia, hiperaldosteronismul secundar, precum și de depleția digestivă și urinară de K^+ (1314).

În boala laxativelor (362, 850, 1314, 1643), termen care definește abuzul prelungit de laxative iritante sau *clismele repetate*, se produce o pierdere importantă de K^+. Potasemia poate să scadă uneori pînă la 2 mEq/l, explicînd tulburările funcției renale. Alcaloza metabolică se datorește atît hipopotasemiei, cît și pierderilor de Cl^-.

Alcaloza metabolică din *boala chistică a pancreasului* (1499) se apropie patogenetic de cea întîlnită în celelalte sindroame diareice.

Pierderile *renale* de K^+ se întîlnesc mult mai frecvent (tabelul XIX), explicînd alcaloza metabolică ce apare în aceste situații. În unele cazuri, așa cum este cazul tratamentului diuretic, hipopotasemia nu reprezintă singura cauză a alcalozei metabolice și poate nici cea mai importantă. Contracția spațiului extracelular și hiperaldosteronismul secundar participă într-o măsură importantă, motiv pentru care am preferat să le tratăm în subcapitolul următor.

7. Alcaloza metabolică produsă prin pierderi ale ionilor H^+

În mod obișnuit, pierderile digestive de apă și electroliți sînt foarte mici (tabelul LXXVIII). Datorită compoziției electrolitice diferite a secreției gastrice, intestinale, pancreatice și biliare însă, pierderea cantitativ importantă (uneori cîțiva litri în 24 h) a uneia din ele (prin fistulă biliară sau aspirație gastrică, de exemplu) poate să realizeze cele mai variate dezechilibre electrolitice și acidobazice. Pierderea unei secreții cu pH mai alcalin (suc biliar, suc pancreatic) poate produce o acidoză metabolică. Dimpotrivă, pierderea de suc gastric (prin vărsături sau aspirație) avînd un pH acid va produce o importantă alcaloză metabolică. Se știe că debitul acid-mediu al ionilor H^+ secretați în stomac este de 2,4 mEq/h, putînd însă crește după stimularea cu histamină pînă la 22 mEq/h (400, 401, 1092, 1314). În aceste condiții, gradientul de concentrație între ionii H^+

TABELUL LXXVIII

Pierderile digestive fiziologice din 24 h, după Bernier, 1962 (182a)

Apă	100—200 ml
Na^+	5 mEq
K^+	10—20 mEq
Cl^-	2—3 mEq

din plasmă și cei din sucul gastric poate fi de 1/100 000 — 1/1 000 000, consecință a secreției active de H^+. Deși mecanismul intrinsec de secreție a ionilor H^+ în peretele gastric este oarecum diferit și apare împotriva unui gradient de concentrație mai mare, reacțiile implicate se aseamănă cu cele care au loc în tubul renal.

Pentru fiecare ion H^+ secretat în celulele parietale, un ion HCO_3^- este eliberat în sîngele venos (363, 397, 737, 843). În timpul digestiei se realizează de obicei un bilanț echilibrat al ionilor H^+: secreția acidă gastrică (și unda alcalină postprandială produsă de reabsorbția HCO_3^-) este compensată de secreția alcalină biliară, pancreatică și intestinală, al căror $\not p$H se situează între 7 și 8. Cantitatea de bicarbonat în exces față de cea necesară tamponării HCl în intestin va fi reabsorbită (850). Dealtfel, în mod normal, din cantitățile mari de secreții digestive (tabelul LXXIX), pierderile finale sînt extrem de mici (tabelul LXXVIII), aproape întreaga cantitate de apă și electroliți fiind reabsorbită în segmentele intestinale posterioare locului de secreție.

a) **Vărsăturile** — apărute în cursul unor afecțiuni ale tubului digestiv, în sarcină, sau în unele tulburări de origine centrală — constituie o cauză frecventă de alcaloză metabolică, în special la copii (681, 963). Aceasta se întîlnește îndeosebi în obstacolele înalte (stenoză pilorică), prin care se pierde aproape exclusiv secreția gastrică. La un $\not p$H de 1, lichidul gastric conține 100 mEq/ioni H^+. O pierdere de 2 l/24 h înseamnă o spoliere de 200 mEq ioni H^+ (1314). Alcaloza metabolică care apare în această situație se datorește nu numai pierderilor de acizi tari, dar și retenției unei cantități echivalente de HCO_3^-, precum și alterării capacității renale de eliminare a excesului de bicarbonat (850). Aceasta din urmă poate fi influențată de numeroși factori: de filtrarea glomerulară, de concentrația Cl^- și K^+ plasmatic și de secreția de hormoni corticosteroizi. În mod normal, la un filtrat glomerular de 120 ml/min, rinichiul este capabil să înlăture din circulație întreaga cantitate de HCO_3^- care depășește 25 mEq/l, fiecare litru de plasmă fiind depurat de

TABELUL LXXIX

Pierderile de apă și de electroliți în secrețiile gastrointestinale și în sudoare, după Goldberger, 1965 (604a)

Lichid	Volum, în ml /24 h	Na^+ mEq	K^+ mEq	Cl^- mEq
Plasmă sanguină		136—145	3,5— 5,5	98—106
Suc gastric	2500	8—120	1 —30	8—55
Bilă	700—1000	134—156	3,9— 6,3	83—110
Suc pancreatic	1000	113—153	2,6— 7,4	54—95
Suc intestinal	3000	72—120	3,5— 6,8	69—127
Cecostomie	100—3000	48—116	11,1—28,3	35—70
Fecale	100	10	10	15
Sudoare	500—4000	30—70	0 — 5	30—70

excesul de HCO_3^- în 20 min. În deshidratările mari (în dilatațiile acute de stomac, aspirația gastrică poate duce la pierderea unei cantități mari de lichid pînă la 8 l/24 h), datorită scăderii fluxului plasmatic renal, pragul de reabsorbție a bicarbonatului crește, în primul rînd datorită filtrării în glomerul a unei cantități scăzute de HCO_3^-. Tulburările electrolitice accentuează aceste modificări. Se pare că prin vărsături organismul pierde mai mult Cl^- decît Na^+. Schwartz și col. (1438) au arătat că alcaloza metabolică produsă experimental prin creșterea pCO_2 este rapid înlăturată la indivizii aflați pe un aport mare de NaCl. Persistența unei depleții de Cl^- pare a fi unul din factorii de perpetuare a alcalozei metabolice după înlăturarea unei hipercapnii (1322, 1368), întrucît reabsorbția tubulară de Na^+ se face paralel cu reabsorbția de Cl^- și secreția de H^+ și K^+. În condițiile deficitului de Cl^-, reabsorbția de Na^+ va fi asigurată prin creșterea secreției obligatorii de H^+ (aciduria paradoxală) și reabsorbția crescută de HCO_3^-. Paralel, pe lîngă pierderile de K^+ pe cale digestivă (în general, mici), acest cation se mai pierde și pe cale renală (269, 270, 405, 1455, 1675), de asemenea, ca urmare a depleției de Cl^- și eventual a hiperaldosteronismului secundar, care la rîndul său va accentua și perpetua alcaloza metabolică (fig. 115). Totuși, hipersecreția de aldosteron nu este obligatorie permanentizării alcalozei metabolice. Aceasta este realizată de contracția volumului extracelular și stimularea pe această cale a reabsorbției HCO_3^-. Administrarea de NaCl va expansiona volumul extracelular, va scădea reabsorbția proximală de HCO_3^- și va corecta alcaloza metabolică (894).

Alcaloza metabolică este întîlnită practic invariabil în stenozele pilorice. Filipescu (517), studiind 128 de alcaloze metabolice internate într-un serviciu de reanimare, constată că majoritatea acestora se datorau unei stenoze digestive înalte, produsă în ordinea frecvenței de ulcer piloric sau duodenal, cancer antro-piloric și în cîteva cazuri de un neoplasm al capului de pancreas. Valorile pH-ului înregistrate de Kildeberg (850) în 45 de stenoze pilorice la copii au variat între 7,37 și

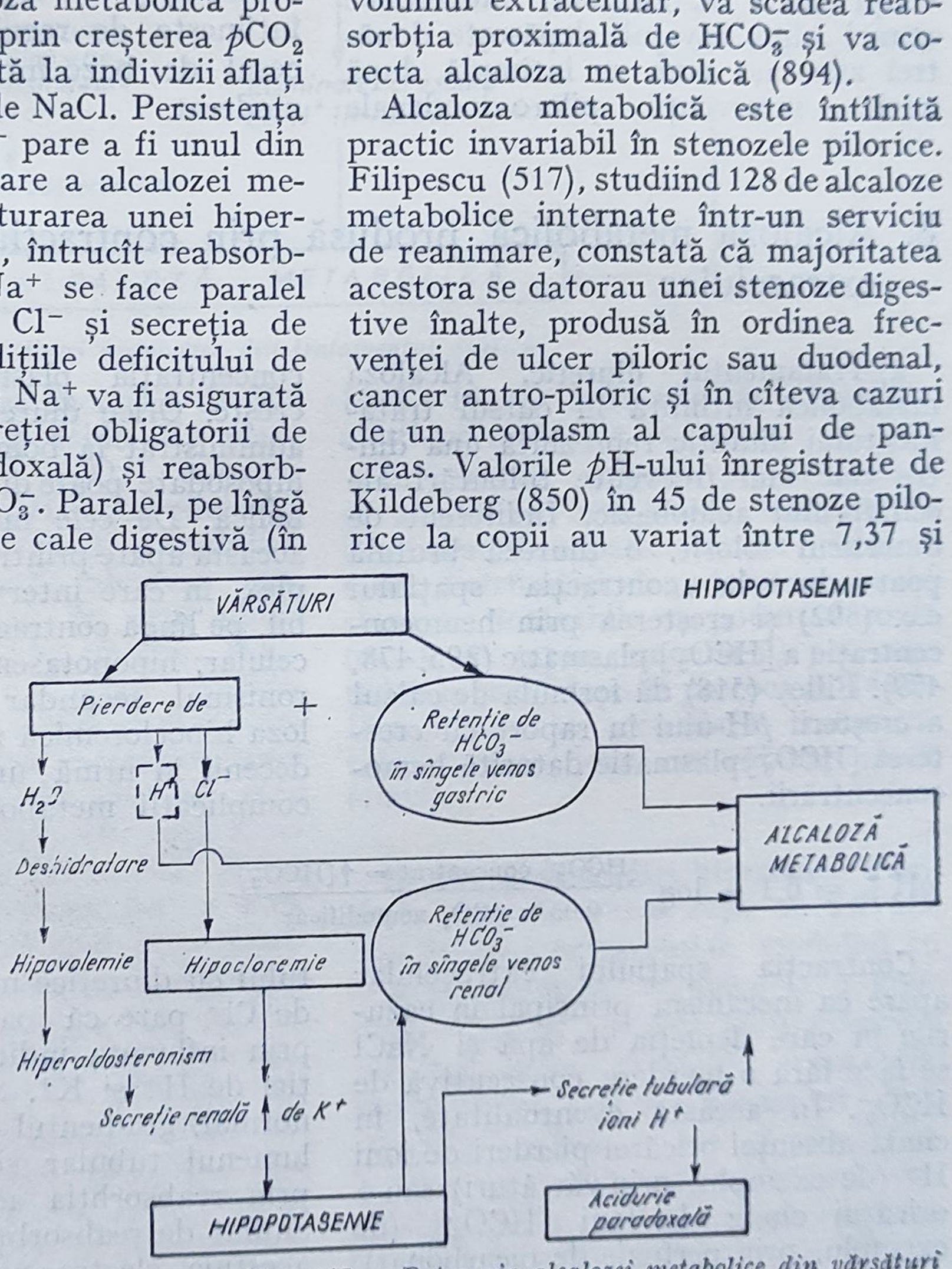


Fig. 115 — *Patogenia alcalozei metabolice din vărsături*

7,67, iar bazele în exces între +1,1 și +23 mEq/l. În vărsăturile produse de alte cauze în care lichidul pierdut reprezintă un amestec de suc gastric, suc pancreatic, biliar și intestinal, frecvența alcalozei metabolice este mai mică, datorită pierderii consecutive de baze (517).

b) **Aspirația gastrică** (144, 471, 518, 1544, 1736) poate să ducă la pierderea unei cantități de suc gastric de 6—8 l/24 h, aceasta explicînd frecvența mare a alcalozei metabolice atunci cînd lavajul depășește două-trei zile, așa cum se întîmplă după unele intervenții piloro-duodenale (852, 1585, 1767). Un grad de alcaloză metabolică poate să apară prin acumularea unei cantități mari de HCl în stomacul dilatat, hipoton.

Postoperator (850), datorită modificării echilibrului acidobazic *extern* (aspirație gastrică, vărsături, creșterea eliminării renale de acizi depășind 50—75 mEq/m²/24 h) sau *intern* (redistribuția ionilor H^+, K^+, Na^+), precum și administrării intempestive de bicarbonat de Na^+ sau plasmă citratată (144), alcaloza metabolică se întîlnește, de regulă, chiar dacă excesul de baze înregistrat este numai moderat.

8. Alcaloza metabolică produsă prin contracția spațiului extracelular

a) **Tratamentul diuretic.** Alcaloza metabolică întîlnită în cursul tratamentului diuretic reprezintă una dintre cele mai frecvente tulburări ale echilibrului acidobazic. Indiferent de diureticul folosit, o diureză brutală poate duce la „contracția" spațiului e.c. (892) și creșterea prin hemoconcentrație a $[HCO_3^-]$ plasmatic (295, 478, 479). Filley (518) dă formula de calcul a creșterii pH-ului în raport cu creșterea $[HCO_3^-]$ plasmatic datorită hemoconcentrării.

concentrația plasmatică a $[HCO_3^-]$ crește. Orice diuretic, în doză mare, administrat la bolnavi aflați pe diete hiposodate poate duce la alcaloză metabolică. De cele mai multe ori însă, aceasta apare printr-un mecanism complex, în care intervine în mod variabil, pe lîngă contracția spațiului extracelular, hipopotasemia și hiperaldosteronismul secundar (fig. 116). Alcaloza hipocloremică reprezenta cu două decenii în urmă una din principalele complicații metabolice ale tratamen-

$$p\text{H} \uparrow = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-] \text{ concentrat} = \uparrow [HCO_3^-]}{0{,}03 \times p\text{CO}_2 \text{ nemodificat}}$$

Contracția spațiului extracelular apare ca mecanism principal în cazurile în care depleția de apă și NaCl se face fără o pierdere consecutivă de HCO_3^-. În această eventualitate, în ciuda absenței oricărei pierderi de ioni H^+ (de exemplu, prin vărsături) sau a oricărui cîștig de ioni $[HCO_3^-]$ (de exemplu, prin perfuzie de bicarbonat),

tului cu diuretice mercuriale. Depleția de Cl^- pare că joacă un rol central, prin influența indirectă asupra secreției de H^+ și K^+. Se știe că, în mod normal, gradientul electric creat între lumenul tubular și celulele tubulare prin reabsorbția activă de Na^+ este anulat de reabsorbția Cl^-. În absența acestuia, electroneutralitatea va fi re-

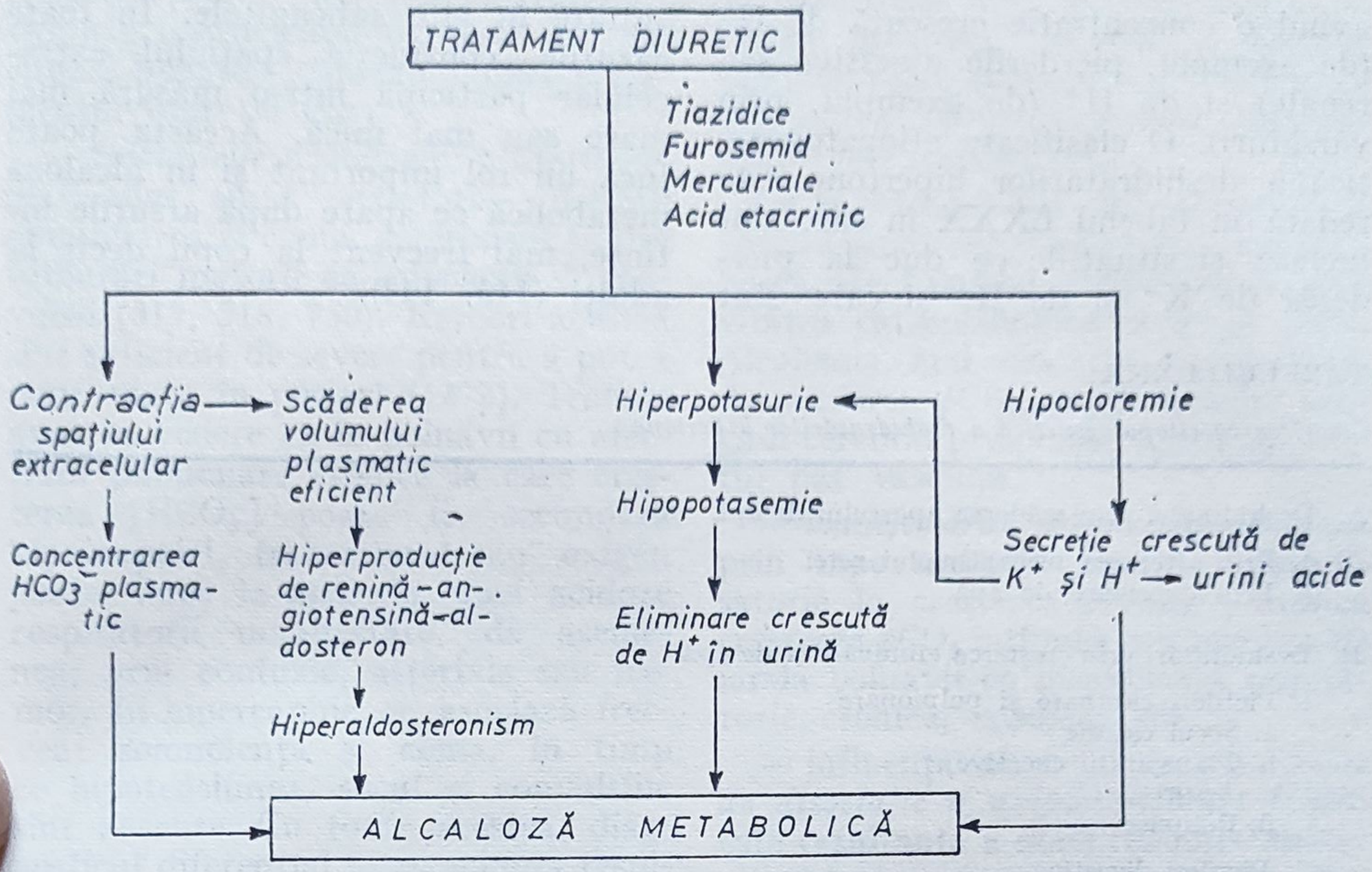


Fig. 116 — *Patogenia alcalozei metabolice din tratamentul diuretic.*

stabilită prin forțarea secreției de H^+ și K^+. Urinile vor fi acide, K^+ plasmatic scăzut, iar $[HCO_3^-]$ crescut. Această creștere de pH scade eficiența mercurialului, care va fi restabilită în momentul în care alcaloza este corectată, fie spontan, fie prin administrare de clorură de amoniu. Inhibitorii anhidrazei carbonice, tiazidicele, furosemidul sau acidul etacrinic, toate pot să ducă la instalarea unei alcaloze metabolice. În general, spre deosebire de mercuriale, eficiența acestora se menține la orice pH. Hipopotasemia pe care o induc pare a juca rolul patogenetic cel mai important.

Participarea hiperaldosteronismului secundar în inducerea sau întreținerea unei alcaloze metabolice este previzibilă la bolnavii cu insuficiență cardiacă globală, ciroze sau sindrom nefrotic, situații în care scăderea volumului circulator eficient prin diureticele folosite stimulează axul renină-angiotensină-aldosteron (473, 730, 850, 1528, 1642), îndeosebi la bolnavii aflați pe restricție de sare.

În această categorie pot fi incluse și alcalozele metabolice întîlnite în insuficiențele hepatice și care prin alterarea distribuției sînge-țesuturi a substanțelor ionizabile cu potențial toxic (ca, de exemplu, amoniacul) pot contribui la encefalopatia portocavă (1422). Hipopotasemia secundară tratamentului diuretic joacă un rol important (1008).

b) **Alte deshidratări hipertone.** Pierderea apei în exces față de solvații din lichidul extracelular, evoluînd cu o pCO_2 normală, va duce la o creștere a $[HCO_3^-]$ și deci la o mărire a pH-ului, prin creșterea raportului HCO_3^-/H_2CO_3 (518). Exemplul tipic poate fi considerat cel al pierderilor de apă pură prin hiperventilație. De cele mai multe ori însă, deshidratarea se produce prin pierderea unor lichide

avînd o concentrație crescută de K^+ (de exemplu, pierderile digestive sau renale) și de H^+ (de exemplu, prin vărsături). O clasificare etiopatogenetică a deshidratărilor hipertone este redată în tabelul LXXX în care sînt incluse și situațiile ce duc la pierderea de K^+ și de H^+ și care sînt tratate în alte subcapitole. În toate cazurile, contracția spațiului extracelular participă într-o măsură mai mare sau mai mică. Aceasta poate juca un rol important și în alcaloza metabolică ce apare după arsurile întinse, mai frecvent la copii decît la adulți (143, 144).

TABELUL LXXX

Clasificarea etiopatogenetică a deshidratărilor hipertone

A. Deshidratări prin scăderea aportului de apă
   1. Prin alterarea mecanismului setei
   2. Prin deprivare de apă

B. Deshidratări prin creșterea eliminărilor de apă
   1. Pierderi cutanate și pulmonare
      a. Șocul caloric
      b. Transpirații excesive
      c. Arsuri
      d. Polipnee
   2. Pierderi digestive
      a. Diaree
      b. Vărsături
      c. Aspirație gastrică sau intestinală, fistule digestive
   3. Pierderi renale
      a. Diabetul insipid
      b. Diabetul insipid nefrogenic
      c. Insuficiența renală
      d. Rinichiul hipopotasemic, hipocloremic
      e. Rinichiul hipercalcemic
      f. „Nefrita care pierde apă“
      g. Diureza osmotică indusă
         — manitol, glucoză, uree
      h. Diureza osmotică din diabetul zaharat

9. Fiziopatologia tabloului clinic și biologic

Alcaloza metabolică apare de obicei în contextul unor tulburări concomitente hidroelectrolitice, produse fie independent de dezechilibrul acidobazic (depleție de apă, Na^+, Cl^-), fie induse de alcalemie (de exemplu, hipopotasemia). Pentru acest motiv, interpretarea simptomatologiei clinice trebuie făcută cu multă prudență, cu atît mai mult cu cît nici unul dintre semnele prezente nu este caracteristic. Ele pot fi totuși atribuite alcalozei metabolice atunci cînd alcalemia este importantă ($pH \geqslant 7{,}55$) și în special cînd ea s-a instalat rapid.

Manifestările clinice întîlnite în alcaloza metabolică pot fi grupate astfel:

— semnele care țin de *afecțiunea de bază* (vărsăturile în stenoza pilorică, poliuria și polidipsia în hiperaldoste-

ronismul primar sau în hipopotasemie, semnele insuficienței cardiace sau ale cirozei hepatice care au impus tratamentul diuretic etc.);

— *tulburările neurologice* întîlnite cel mai ades sînt: anxietatea, delirul, obnubilarea și coma, asterixisul și alte tulburări motorii ca mioclonii și convulsii (517, 518, 730). Rareori acestea sînt suficient de severe pentru a putea pune viața în pericol (1272). Trebuie avut în vedere că la bolnavii cu afecțiuni pulmonare cronice la care creșterea [HCO_3^-] poate fi secundară hipercapniei, tratamentul cu oxigen poate duce la apariția unei acidoze respiratorii manifestate, de asemenea, prin confuzie, asterixis sau tremor. În hipercapnie se asociază frecvent somnolența și coma, în timp ce hipotensiunea, șocul și convulsiile sînt absente. Cu toate acestea, diagnosticul diferențial între acidoza respiratorie și alcaloza metabolică este dificil, iar monitorizarea pH-ului arterial devine un imperativ al tratamentului corect (730);

— *tulburările excitabilității neuromusculare* (tetanie, spasme, mioclonii) se pot datora scăderii fracțiunii ionizate a Ca^{++}, datorită creșterii pH-ului sanguin. Cu toate acestea, calciul total plasmatic poate fi normal sau, în afecțiunile însoțite de vărsături, chiar crescut. O serie de tulburări neuromusculare (pareze pe musculatura netedă sau striată) pot fi secundare depleției de K^+ care a indus alcaloza, sau care, dimpotrivă, a fost indusă de alcaloză;

— *manifestările cardiace* (123, 730, 913) sînt reprezentate de diferite aritmii, care apar mai frecvent și mai ușor la bolnavii alcalotici (59). Aritmiile nu răspund la tratamentele convenționale, ci numai la corectarea alcalozei. Ele apar de obicei cînd pH-ul depășește 7,60. Conversia aritmiilor la ritmul normal nu este posibilă decît atunci cînd pH-ul scade sub 7,51 (913). În patogenia lor trebuie avută în vedere asocierea frecventă a hipopotasemiei (730) cunoscută a crește excitabilitatea neuromusculară miocardică (vezi cap. 8).

Ca și scăderea pH-ului, creșterea sa pare să scadă rezistența vasculară periferică, efect parțial compensat de activitatea catecolaminică crescută (144). Alcalemia, mai ales cînd este produsă de scăderea pCO_2, scade debitul sanguin cerebral prin vasoconstricția acestui pat vascular;

— *manifestările respiratorii*, traduse prin hipoventilație (reacția compensatorie la creșterea pH-ului), explică creșterea pCO_2 întîlnită în unele cazuri, iar la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică, scăderea pO_2;

— influența alcalozei asupra *curbei de disociație a oxihemoglobinei* (1598) este rezultanta a două tendințe opuse: a) scăderea concentrației ionilor H^+, prin efectul Bohr, deviază curba de disociere a oxihemoglobinei la stînga (crește afinitatea oxigenului pentru hemoglobină, astfel încît eliberarea O_2 în țesuturi devine mai dificilă); b) creșterea concentrației intraeritrocitare de 2,3-difosfoglicerat (1090, 3156), deviind curba de disociere a oxihemoglobinei la dreapta (scade afinitatea oxigenului la hemoglobină, astfel încît eliberarea O_2 în țesuturi se face mai ușor). În timp ce efectul Bohr se instalează rapid, creșterea concentrației intraeritrocitare de 2,3-difosfoglicerat se face după o perioadă de latență. Bellingham, Detter și Lenfant (159) nu găsesc o creștere a 2,3-difosfogliceratului în primele 4 h de alcaloză indusă prin injecția i.v. de bicarbonat, evidențiind însă o creștere progresivă în următoarele 24—48 h. Astfel, în tulburările acidobazice de scurtă durată, afinitatea oxigenului pentru hemoglobină este reglată de efectul Bohr, putînd apărea o deviere marcată a curbei de disociere a oxihemo-

globinei la stînga. Dimpotrivă, în modificările cronice ale echilibrului acidobazic, creșterea 2,3-difosfoglicératului intraeritrocitar compensează prima tendință, normalizînd curba de disociere a oxihemoglobinei;

— *tulburările renale*, manifestate prin modificarea diurezei, sînt de obicei secundare deshidratării (oligurie) sau hipopotasemiei marcate (poliuria caracteristică nefropatiei kaliopenice). În deshidratările hipertone (în care alcaloza metabolică apare uneori) insuficiența renală funcțională (azotemie marcată, cu azoturie depășind de obicei 15—20 g/l) este expresia scăderii fluxului plasmatic renal, produsă independent de creșterea pH-ului sanguin. În schimb, reacția acidobazică extracelulară influențează profund metabolismul celulelor tubulare, sediul schimburilor ionice complexe de care depinde homeostazia electrolitică și acidobazică a organismului. În alcaloza metabolică, de exemplu, ritmul sintezei de glutamină depășește pe cel al sintezei de amoniu, astfel încît rinichiul adaugă glutamină sîngelui venos (378, 617, 813).

Tabloul biologic al alcalozei metabolice este caracteristic. Creșterea pH-ului (alcalemia) poate atinge valori depășind 7,70, limita viabilității fiind apreciată la un pH de 7,80 (1091). Bazele în exces cresc peste +2 mEq/l, depășind uneori +25 mEq/l, iar CO_2-ul total poate atinge valori de 50—60 mEq/l. Cînd intervine compensarea respiratorie (creșterea pCO_2), pH-ul scade proporțional cu gradul hipercapniei. O alcaloză metabolică importantă însă nu poate fi niciodată deplin compensată, datorită imposibilității instalării unei hipoventilații alveolare foarte marcate.

— *Hipopotasemia* (de obicei, între 2 și 3 mEq/l) poate fi expresia schimburilor ionice induse de creșterea [HCO_3^-] plasmatic, prin „fenomenul Darrow" (387, 388), reprezentat de trecerea i.c. a K^+, în schimbul ieșirii Na^+ și a H^+ (fig. 117). În această situație, cantitatea totală de K^+ din organism este normală. De cele mai multe ori, cînd au survenit pierderi de K^+ pe cale digestivă (vărsături) sau mai ales pe cale renală (induse în special de hipocloremie), cantitatea totală de K^+ din organism este mult scăzută;

— *hipocloremia* este totdeauna prezentă la bolnavii cu alcaloză metabolică produsă prin vărsături, realizînd așa-zisa „alcaloză metabolică hipocloremică" (753, 821, 822, 850, 851, 854, 1314, 1643). Cloremia poate să scadă uneori sub 70 sau chiar 60 mEq/l (517). Ea exprimă un deficit marcat al acestui anion în organism, pierderea zilnică prin vărsături variind de obicei între 100 și 300 mEq. În această

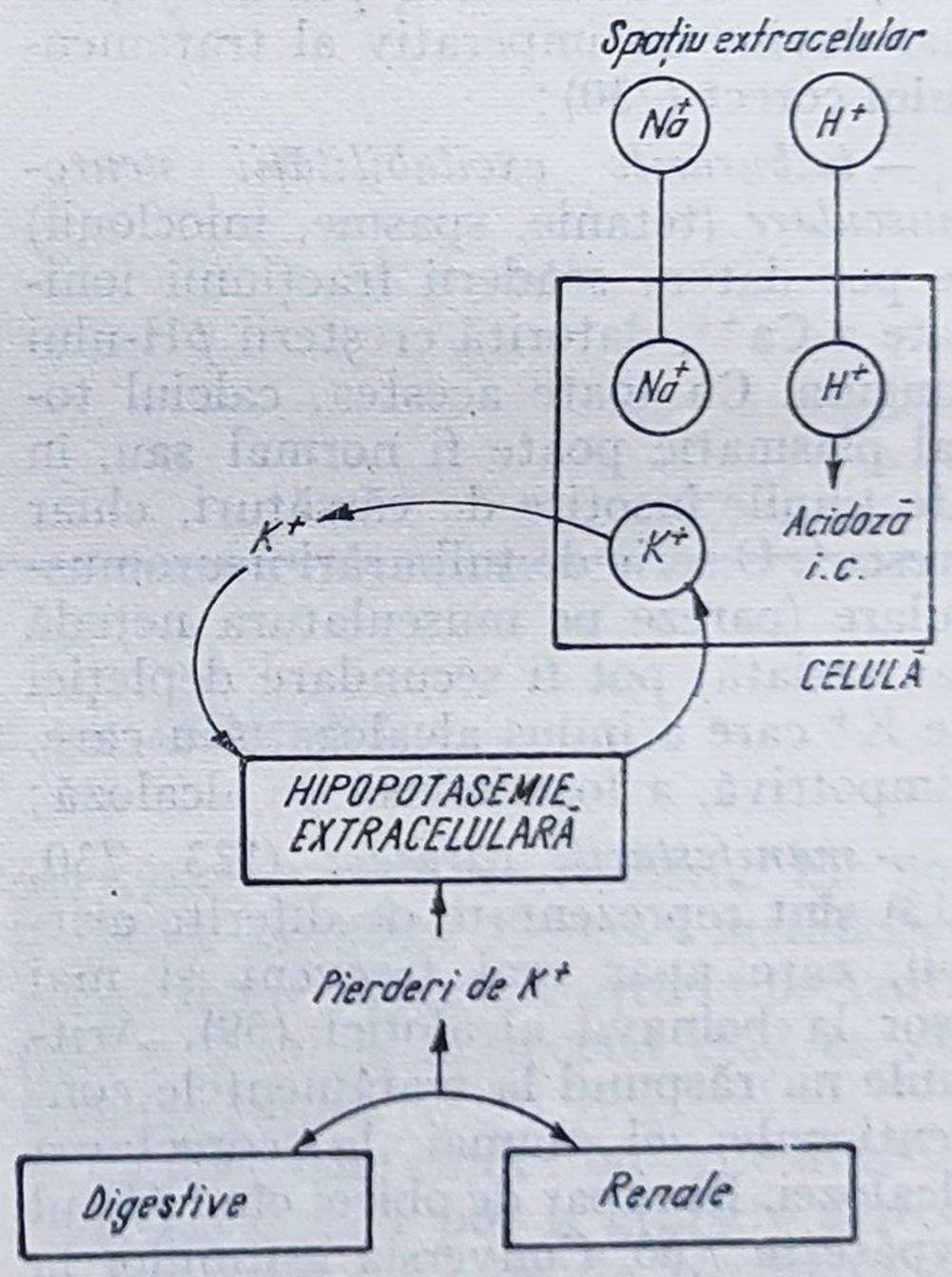


Fig. 117 — *Schimburile ionice celulare antrenate de depleția potasică.*

situație Na^+ urinar scade de regulă sub 10 mEq/l, astfel încît raportul Na^+/K^+ urinar este sub 1;

— studiul $\not p$H-ului urinar are o importanță deosebită. În alcalozele metabolice apărute prin supraîncărcare exosau endogenă, reacția urinii este alcalină ($\not p$H 7,5—8). Dimpotrivă, în alcalozele metabolice produse prin pierdere de acizi, prin hipopotasemie, hipocloremie sau contracția spațiului e.c., $\not p$H-ul urinar este de obicei acid. „Aciduria paradoxală" a bolnavilor cu alcaloză metabolică (850, 1314, 1658) duce la presupunerea că în condițiile amintite, capacitatea tubulară de reabsorbție a HCO_3^- este crescută (180, 1364). Există date care arată că atît hipopotasemia (730, 850), cît și hipocloremia (89, 177, 822, 941, 1442) cresc secreția acidă renală. În perioada de întreținere a alcalozei metabolice (un nou *steady state*), reabsorbția HCO_3^- filtrat este crescută, dar eliminarea de H^+ (ca aciditate titrabilă și NH_4^+) redevine egală cu încărcarea acidă zilnică din dietă ($\not p$H urinar acid). Aciduria este paradoxală, deci, nu cu încărcarea acidobazică, ci cu reacția alcalină a mediului intern (730, 1205). Trebuie avut în vedere că dacă deplecția de K^+ este indusă de steroizi, $\not p$H-ul urinar prezintă valori mai mari decît cele întîlnite în alte forme de depleție potasică (730);

— în „alcaloza de contracție", datorită deshidratării importante, vor fi întîlnite semnele hemoconcentrației (creșterea proteinemiei, a hematocritului, a sodiului). Aldosteronemia este deseori crescută la bolnavii edematoși, aflați de multă vreme sub tratament diuretic și la care alcaloza metabolică s-a instalat ca urmare a tulburărilor electrolitice pe care le induce.

10. Tratamentul alcalozei metabolice

Combaterea unei alcaloze metabolice ridică probleme terapeutice dificile datorită a două particularități: a) soluțiile acidifiante de care dispunem sînt mult mai greu de administrat decît soluțiile alcalinizante, iar eficiența lor este destul de limitată; b) alcaloza metabolică apare în mod excepțional ca o tulburare izolată. De obicei, ea se asociază cu dezechilibre hidroelectrolitice complexe, a căror corectare concomitentă este tot așa de importantă ca și restabilirea echilibrului acidobazic.

Tratamentul cauzal trebuie aplicat ori de cîte ori este posibil. Înlăturarea chirurgicală a unei tumori corticosuprarenale (în sindromul Conn) sau a unei stenoze digestive înalte, tratamentul unei disgravidii sau întreruperea medicației diuretice sînt exemple care subliniază importanța deosebită a măsurilor specifice, a căror eficiență este remarcabilă (517).

Tratamentul patogenetic este diferit în raport cu cauza de apariție a alcalozei metabolice și de mecanismele prin care este întreținută. Patru sînt factorii principali de perpetuare a alcalozei metabolice care trebuie avuți în vedere: hipovolemia (intervine în special în alcalozele de contracție), hiperaldosteronismul secundar, hipocloremia și hipopotasemia.

Hipovolemia se combate printr-o rehidratare corectă, aportul hidric necesitînd o adaptare la gradul deshidratării. Uneori sînt necesari în 24 h mai mulți litri de lichid. Compoziția soluțiilor utilizată trebuie adaptată necesității corectării și a celorlalte tulburări concomitente (deficit de ioni

H^+, deficit de Cl^-, de K^+ și de Na^+), precum și a asigurării necesarului caloric zilnic. Acesta din urmă va fi acoperit prin administrarea de glucoză (5%, 10% sau 20%), de soluții conținînd emulsii de grăsimi sau aminoacizi (144, 517).

Corectarea deficitului hidric și a hipovolemiei sînt de multe ori suficiente înlăturării hiperaldosteronismului secundar. Combaterea acestuia devine dificilă la bolnavii edematoși aflați de multă vreme pe tratament diuretic.

Hipocloremia pare a juca un rol important în menținerea unei alcaloze metabolice. Schwartz și col. (89, 177, 820, 821, 1442) au arătat că în condițiile în care deficiența de K^+ nu este foarte mare, alcaloza metabolică produsă prin vărsături poate fi corectată numai prin administrare de NaCl. Necesarul de Cl^-, care poate atinge uneori 500—1000 mEq, va fi acoperit nu numai de NaCl, întrucît administrarea acestuia în cantități mari poate prejudicia prin ionul Na^+, dat fiind că paralel cu reechilibrarea acidobazică, Na^+ care intrase în celule iese în spațiul e.c. (517). Un litru de ser fiziologic aduce 155 mEq Cl^-, iar 10 g de KCl, 135 mEq Cl^-.

Hipopotasemia nu exprimă de obicei numai redistribuția K^+ în organism (pătrunderea sa i.c.), ci existența unui deficit net, a cărui acoperire trebuie totdeauna avută în vedere. Dacă la cîini, corectarea alcalozei asociate cu depleția de K^+ poate fi făcută numai prin tratament cu NaCl, la om (571, 823, 892) acest lucru nu este posibil. Administrarea de NaCl la bolnavii cu alcaloză asociată cu hiperaldosteronism sau hipercorticism de origine endo- sau exogenă poate agrava alcaloza, întrucît efectul kaliuretic al acestor steroizi depinde cantitativ de Na^+ care ajunge în porțiunea distală a nefronului și devine astfel disponibil reabsorbției în schimbul K^+ secretat (754, 1343, 1458). Alcalozele „salinorezistente", întreținute prin pierderea continuă de Cl^- în urină, apar adeseori în hipercorticism (730).

Se consideră în prezent că acoperirea deficitului de K^+ este esențială în complexul terapeutic al alcalozei metabolice (823, 1097, 1643). Cantitățile ce necesită a fi administrate depășesc uneori 10 g KCl/24 h, adică 135 mEq K^+. Se utilizează de obicei soluția de KCl 20%, în care 1 g este conținut în 5 ml. Nu se administrează niciodată soluția concentrată ca atare, ci diluată în ser fiziologic sau ser glucozat 5% cîte 1—2 g într-un flacon de 250 ml (773, 777, 1092).

Soluțiile acidifiante care pot fi utile includ:

— clorura de amoniu 1%, care la 1000 ml conține 10 g $ClNH_4$, ceea ce reprezintă 180 mEq Cl^- și 180 mEq NH_4^+;

— soluția izotonă de HCl pentru administrare i.v. (3, 668, 1410, 1729) conține 150 ml HCl 1 normal (150 mEq H^+ și 150 mEq Cl^-). Se pot administra 500—1000 ml în 24 h (517). Beach (142) recomandă folosirea unei soluții de HCl diluată în glucoză 5%. Diluția conține 100 mEq HCl/l. Administrarea acestor soluții se face i.v. lent.

Prin proprietatea pe care o are de a elimina o urină alcalină, acetazolamida poate fi utilă în unele alcaloze metabolice (144, 1729).

În cazurile în care tulburările hidroelectrolitice asociate în alcaloza metabolică au dus la apariția unei insuficiențe renale acute, de obicei funcționale, cîteva precauții (517) trebuie luate: evitarea unei supraîncărcări bruște cu lichide; administrarea prudentă de KCl și NH_4Cl, pentru a evita apariția unei hiperpotasemii. În această situație este de preferat administrarea compușilor în care Cl^- este

legat de radicali utilizabili, cum ar fi clorhidratul de arginină, care conține la 100 ml, 100 mEq Cl^- și 100 mEq arginină; dializa extrarenală (rinichi artificial, dializă peritoneală) poate fi utilă în aceste cazuri (1570).

Mai mult decît în alte situații, conducerea corectă a tratamentului alcalozei metabolice necesită o permanentă monitorizare nu numai a echilibrului acidobazic (*p*H arterial, baze exces, CO_2-total), dar și a celui hidric (proteinemie, hematocrit, număr de hematii) și electrolitic (K^{++}, Cl^-, Na^+, Ca^{++}).

ANEXA 1

Unitățile internaționale pentru valorile biochimice

Parametrul biochimic		Factor de conversiune din mg, mEq sau g în exprimare molară		Limitele valorilor normale	
Acid lactic	m mol/l	× 1	= mEq/l	1–1,7	m mol/l
Acid piruvic	μ mol/l	× 0,001	= mEq/l	45– 70	μ mol/l
Acid uric	μ mol/l	× 0,168	= mg/l	235–385	μ mol/l
Amoniemie	μ/mol/l	× 0,017	= mg/l	25– 40	μ mol/l
Bilirubină totală	μ mol/l	× 0,584	= mg/l	17	μ mol/l
Bilirubină liberă	μ mol/l	× 0,584	= mg/l	17	μ mol/l
Calciu	m mol/l	× 40	= mg/l	2,40–2,60	m mol/l
Clor	m mol/l	× 1	= mEq/l	97–105	m mol/l
Colesterol total	m mol/l	× 0,38	= g/l	4,4–6,45	m mol/l
Creatinină	μ/mol/l	× 0,11	= mg/l	53–120	μ mol/l
Fier	μ/mol/l	× 5,5	= μg/100 ml	15– 25	μ mol/l
Fibrinogen	g/l	/		2,5–4,5	g/l
Glucoză	m mol/l	× 0,18	= g/l	4–5,5	m mol/l
Lipide totale	g/l	/		4,5–7,5	g/l
Litiu	m mol/l	× 1	= mEq/l		/
Magneziu	m mol/l	× 24,3	= mg/l	0,75 –1	m mol/l
Fosfor	m mol/l	× 31	= mg/l	1–1,3	m mol/l
Potasiu	m mol/l	× 1	= mEq/l	3,8–4,8	m mol/l
Proteine totale	g/l	/		65–75	g/l
Rezervă alcalină	m mol/l	× 1	= mEq/l	22–28	m mol/l
Sodiu	m mol/l	× 1	= mEq/l	136–145	m mol/l
Trigliceride	m mol/l	× 0,88	= g/l	0,55–1,7	m mol/l
Uree	m mol/l	× 0,06	= g/l	3,3–7,0	m mol/l
Acizi grași esterificați	m mol/l	× 0,9	= g/l	4,5	m mol/l
Acizi grași liberi	μ mol/l	× 0,26	= mg/l	310–700	μ mol/l
Cupru	μ mol/l	× 0,06	= mg/l	11–22	μ mol/l
Iod hormonal	n mol/l	× 0,13	= μ g/l	275–590	n mol/l

ANEXA 2

Concentrația ionilor H^+ în nEq/l, la diferite valori de *p*H

*p*H	H^+ nEq/l	*p*H	H^+ nEq/l
6,60	251,18	6,90	125,89
6,61	245,47	6,91	123,02
6,62	239,88	6,92	120,22
6,63	234,42	6,93	117,48
6,64	229,08	6,94	114,81
6,65	223,87	6,95	112,20
6,66	218,77	6,96	109,64
6,67	213,79	6,97	107,15
6,68	208,29	6,98	104,71
6,69	204,17	6,99	102,32
6,70	199,52	7,00	99,99
6,71	194,98	7,01	97,72
6,72	190,54	7,02	95,49
6,73	186,20	7,03	93,32
6,74	181,97	7,04	91,20
6,75	177,82	7,05	89,12
6,76	173,78	7,06	87,09
6,77	169,82	7,07	85,11
6,78	165,95	7,08	83,17
6,79	162,18	7,09	81,28
6,80	158,48	7,10	79,43
6,81	154,88	7,11	77,62
6,82	151,35	7,12	75,85
6,83	147,91	7,13	74,13
6,84	144,54	7,14	72,44
6,85	141,25	7,15	70,79
6,86	138,03	7,16	69,18
6,87	134,09	7,17	67,60
6,88	131,82	7,18	66,06
6,89	128,82	7,19	64,56
6,90	125,89	7,20	63,09
7,21	61,65	7,51	30,90
7,22	60,25	7,52	30,19
7,23	58,88	7,53	29,51
7,24	57,54	7,54	28,84
7,25	56,23	7,55	28,18
7,26	54,95	7,56	27,54
7,27	53,70	7,57	26,91
7,28	52,48	7,58	26,30
7,29	51,28	7,59	25,70
7,30	50,11	7,60	25,11
7,31	48,97	7,61	24,54
7,32	47,86	7,62	23,98
7,33	46,77	7,63	23,44
7,34	45,70	7,64	22,90
7,35	44,66	7,65	22,38
7,36	43,65	7,66	21,87
7,37	42,65	7,67	21,37

ANEXA 2 (continuare)

pH	H+nEq/l	pH	H+ nEq/l
7,38	41,68	7,68	20,89
7,39	40,73	7,69	20,41
7,40	39,81	7,70	19,95
7,41	38,90	7,71	19,49
7,42	38,01	7,72	19,05
7,43	37,15	7,73	18,62
7,44	36,30	7,74	18,19
7,45	35,48	7,75	17,78
7,46	34,67	7,76	17,37
7,47	33,88	7,77	16,98
7,48	33,11	7,78	16,59
7,49	32,35	7,79	16,21
7,50	31,62	7,80	15,84

Bibliografie

1. ABERMAN, A., and FULOP, M., *The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema*, „Ann. Intern. Med.", 76, 173, 1972.
2. ABRAHAMSON, M., *Pulmonocardiac failure associated with deformity of the chest*, „Lancet", 1, 449, 1959.

2a. ABRAMSON, E., ARKY, R. *Diabetic acidosis with initial hypokalemia*, „JAMA", 196, 401, 1966.

3. ABOUNA, G. M., VEAZEY, P. R., TERYY, D. B. Jr., *Intravenous infusion of hydrochloric acid for treatment of severe metabolic alkalosis*, „Surgery", 75, 194, 1974.
4. ACID-BASE TERMINOLOGY, *Report of the ad hoc Committee of the New York Academy of Sciences Conference, Nov. 23—24 1964*, „Lancet", 2, 1010, 1965.
5. ACID-BASE TERMINOLOGY, *Report of the ad hoc Committee of the New York Academy of Sciences Conference, Nov. 23—24 1964*, „Ann. Intern. Med.", 63, 855, 1965.
6. ACIDS, BASES and NOMOGRAMS (Editorial), „Lancet", 2, 814, 1974.
7. ADAM, W., SIMPSON, D. P., *Glutamine transport in rat kidney mitochondria in metabolic acidosis*, „J. Clin. Invest., 54, 165, 1974.
8. ADDAE, S. K., and LOTSPEICH, W. D., *Glutamine balance in metabolic acidosis as studied with the artificial kidney*, Am. J. Physiol., 215, 278, 1968.
9. ADDAE, S. K., and LOTSPEICH, W. D., *Relation between glutamine utilization and production in metabolic acidosis*, „Am. J. Physiol.", 215, 269, 1968.
10. ADDIS, G. J., THOMSON, W. S. T., and WELCH, J. D., *Bicarbonate therapy in diabetic acidosis*, „Lancet", 2, 223, 1964.
11. ADLER, S., ROY, A. M., RELMAN, A. S., *Intracellular acid-base regulation, I, The response of muscle cells to changes in CO_2 tension or extracellular bicarbonate concentration*, „J. Clin. Invest.", 44, 8, 1965.
12. ADLER, S., ROY, A. M., RELMAN, A. S., *Intracellular acid-base regulation, II, The interaction between CO_2 tension and extracellular bicarbonate in the determination of muscle cell pH*, „J. Clin. Invest.", 44, 21, 1965.
13. ADLER, S., ROY A. M., RELMAN, A. S., *Metabolic control of cell pH*, „J. Clin. Invest., 43, 1251, 1965.
14. ADLER, S., *The simultaneous determination of muscle cell pH using a weak acid and weak base*, „J. Clin. Invest.", 51, 256, 1972.
15. ADRIAN, C., and HOGBEN, M., *Influence of exogenous carbon dioxide on isolated gastric mucosa*, „Fed. Proc.", 12, 69, 1953.
16. AGOSTIN, E., TORRI G., *Diaphragm contraction as a limiting factor to maximum expiration*, „J. Appl. Physiol.", 17, 427, 1962.
17. ALBERT, M. S., RAHILL, W. J., VEGA, L., WINTERS, E. W., *Acid-base changes in cerebrospinal fluid of infants with metabolic acidosis*, „New Engl. J. Med.", 274, 719, 1966.
18. ALBERTI, K. G., and HOCKADAY, T. D. R., *Blood lactic and piruvic acids in diabetic coma*, „Diabetes", 21, Supl. 1, 350, 1972.
19. ALBERTI, K. GM., et al., *2,3-Diphosphoglycerate and tissue oxigenation in uncontrolled diabetes mellitus*, „Lancet", 2, 391, 1972.
20. ALBERTI, K. G. M., HOCKADAY, T. D. R., TURNER, R. C., *Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic „coma"*, „Lancet", 2, 515, 1973.

21. ALBERTI, K. G. M., and HOCKADAY, T. D., *Diabetic coma : Serum growth hormone before and during treatment*, „Diabetologia", 9, 13, 1973.
22. ALBERTI, K. G. M., HOCKADAY, T. D. R., TURNER, *Diabetic ketoacidosis-aspects and management*. In 10-th Advanced Medicine Symposium, Ed. Ledingham J. G., Pitman Medical, London, 1974.
23. ALBERTI, K. G. M., *The treatment of diabetic ketoacidosis*, „Diab. Croat.", 4, 221, 1975.
24. ALBERTI, K. G. M., *Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis*, „Lancet", 1, 1307, 1975.
25. ALBERTI, K. G. M., *Résistance à l'insuline et acidocétose diabétique*, Journées de Diabétologie Hôtel-Dieu, 1976, Flammarion, Paris, 1976.
25 a ALBERTI, K. G. M. M., *Modern treatment of diabetic ketoacidosis*, Symposium on Diabetes, Siofók, 8 oct. 1977.
26. ALBRECHT, P. H., *Cardiovascular effects of chronic potassium deficiency in dogs*, „Amer. J. Physiol.", 223, 555, 1972.
27. ALBRIGHT, F., BURNETT, C. H., PARSON, W., REIFENSTEIN, E. C., Jr. and, ROOS, A., *Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological subgroup, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome*, „Medicine" (Baltimore), 25, 399, 1946.
28. ALBRIGHT, F., BAUER, W., ROPES, M. and AUB, J. C., *Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effect of the parathyroid hormone*, „J. Clin. Invest.", 7, 139, 1929.
29. ALBRIGHT, F., CONSOLAZIO, W. V., COOMBS, F. S., SULKOWITCH, H. W., and. TALBOTT, J. H., *Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism*, „Bull. Johns. Hopk. Hosp.", 66, 7, 1940.
30. ALBRIGHT, F., and REIFENSTEIN, E. C., *The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies*, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1948.
31. ALBERT, M. S., DELL, R. B., and WINTERS, R. W., *Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis*, „Ann. Intern. Med.", 66, 312, 1967.
32. ALEXANDER, T. K., WEST, J. R., WOOD, J. A., RICHARDS, D. W., *Analysis of the respiratory response to carbon dioxide inhalation varying clinical states of hypercapnia, anoxia and acid-base derangement*, „J. Clin. Invest.", 34, 511, 1955.
33. ALEXANDER, E. A., and LEVINSKY, N. G., *An extrarenal mechanism of potassium adaptation*, „J. Clin. Invest.", 47, 740, 1968.
34. ALEXANDER, C. S., *T-P phenomenon : An electrocardiographic clue to unsuspected alkalosis*, „Arch. Intern. Med.", 116, 220, 1965.
35. ALEXANDER, W. D., MARPLES, I., *Biguanides and lacticacidosis* (Lettre), „Lancet", 1, 191, 1977.
36. ALEXANDER, S. C., COLTON, E. T., et TYLER, J. R., *Some effects of alfa-and beta adrenergic blokade on the metabolic response to ether anesthesia in man. In : Celular Biclogy and Toxicity of Anesthetics*, Ed. B. R. Fink. Williams et Wilkins, Baltimore, p. 312, 1972.
37. ALEXANDRU, E., POPA, I., și TELEGUȚ, M., *Coma diabetică cu acidoză fără cetoză la copil*, „Pediatria", 20, 437, 1971.
38. ALLANIC, F., *Intoxication salicylée chez l'enfant*, „La Médecine infantile", 84, 52, 1977.
39. ALLEN, T. H., ANDEWON, E. C., and LANGHAM, W. H., *Total body potassium and gross body composition in relation to age*, „J. Gerontol.", 15, 348, 1960.
40. ALLEYNE, G. A. O., *Renal metabclic response to acid-base changes. II. The early effects of metabclic acidosis on renal metabolism in the rat*, „J. Clin. Invest.", 49, 943, 1970.
41. ALLEYNE, G. A., ROOBOL, A., *Regulation of renal cortex ammoniogenesis. I. Stimulation of renal cortex ammoniogenesis in vitro by plasma : isolated from acutely acidotic rats*, „J. Clin. Invest.", 53, 117, 1974.
42. ALLEYNE, G. A. O., and ANNE ROOBOL, *Renal metabolic processes and acid-base changes*, „Med. Clin. N. Amer.", 59, 781, 1975.
43. ALLOT, E. N., and SKELTON, M. O., *Increased adrenocortical activity associated with malignant disease*, „Lancet", 2, 278, 1960.
44. ALOIA, I. F., ROGINSKY, M. S., JOWSEY, I., et al., *Skeletal metabclism and body composition in acromegaly*, „J. Clin. Endocrinol. Metab.", 35, 343, 1972.
45. ALPERT, N. R., *Lactate production and removal and the regulation of metabolism*, „Ann. N. Y. Acad. Sci.", 779, 945, 1965.
46. ALTSCHULD, R. A., et KRUGER, F. A., *Inhibition of hepatic gluconeogenesis in guinea pig by phenformin*, „Ann. N. Y. Acad. Sci.", 148, 616, 1968.
47. ALVING, A. S., and GORDON, W., *Studies of urea, creatinine, and ammonia excretion in dogs in acidosis*, „J. Biol. Chem.", 120, 103, 1937.

48. AMBRAMSON, E. A., and ARKY, R. A., *Role of beta-adrenergic receptors in counter regulation to insulin-induced hypoglycemia*, „Diabetes", 17, 141, 1968.
49. AMPOLA, M. G., MAHONEY, M. I., NAKAMURA, E., TANAKA, K., *Prenatal therapy of a patient with vitamin* B_{12} *responsive methylmalonic acidemia*, „New Engl. J. Med.", 293, 313, 1975.
50. ANDERS, R., BALTZAN, M. A., CADER, G., and ZIERLER, K. L., *Effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man.*, „J. Clin. Invest.", 41, 108, 1962.
51. ANDERSON, J. M., BAIN, A. D., BROWN, I. K., COCKBURN, F., FORFAR, I. O., MACHIN, G. A., and TURNER, T. L., *Hyaline-membrane disease, alkaline buffer treatment, and cerebral, intraventricular haemorrhage*, „Lancet", 1, 117, 1976.
52. ANDERSON, R. J., POTTS, D. E., GABOW, P. A., RUMACK, B. H., and SCHRIER, R. W., *Unrecognized adult salicylate intoxication*, „Ann. Intern. Med.", 85, 745, 1976.
53. ANDERSON, J., et MAPPA, R., *Pyruvate and lactate excretion in patients with diabetes mellitus and benign glycosuria*, „Lancet", 2, 270, 1963.
54. ANDERSSON, G., BROHULT, I., and STERNER, G., *Increasing metabolic acidosis following fructose infusion in two children*, „Acta pediat. Stockh.", 58, 301, 1969.
55. ANNISON, E. F., LINDSAY, D. B., and WHITE, R. R., *Metabolic interrelations of glucose and lactate in sheep*, „Biochem. J.", 88, 243, 1963.
56. AOKI, T. T., ASSAL, I. P., MANZANO, F. M., KOZAK, G. P., CHAHILL, G. F., *Plasma and cerebrospinal fluid amino acid levels in diabetic ketoacidosis before and after corrective therapy*, „Diabetes", 24, 463, 1975.
57. AQUINO, H. C., and LUKE, R. C., *Respiratory compensation to potassium depletion and chloride-depletion alkalosis*, „Am. J. Physiol.", 225, 1444, 1973.
58. APARICIO, M., LEMAIRE, G., CLEDES, I., *Le syndrome du lait et des alcalins*, „Bordeaux Méd.", 6, 1373, 1969.
59. APETREI, E., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C., *Echilibrul acidobazic în infarctul miocardic acut*, Simpoz. „Tulburările echilibrului acidobazic", București, 24 aprilie 1976.
60. ARBUS, G. S., HERBERT, L. A., LEVESQUE, C. P., ETSTEN, B. E., SCHWARTZ, W.B., *Characterization and clinical application of the „significance band" for acute respiratory alkalosis*, „New Engl. J. Med.", 280, 117, 1969.
61. ARDAILLON, R., *L'acidose de l'insuffisance rénale chronique*, „Rev. Prat. (Paris)", 24, 1487, 1974.
62. ARIEFF, A. E., *Kidney, water and electrolyte metabolism in diabetes mellitus*, in The Kidney, edit. by Breunes B. M., Rector F. C. Philadelphia, W. B., Saunders Co., p. 1257, 1976.
63. ARKEY, R. A., SAUDEK, C. D., and BOULTER, P. R., *Glucagon: a natriuretic role in starvation and decompensated diabetes*, VIII. Cong. Int. Diabetes. Fed., Bruxelles, 15—20 iulie, 1973.
64. ARNSDORF, M. F., *Electrocardiogram in hyperkalemia*, „Arch. Intern. Med.", 136, 1161, 1976.
65. ARRHENIUS, S., *Über die Dissociation der in Wasser gelösten Stoffe*, „Z. Physik. Chem.", 1, 631, 1887.
66. ARRHENIUS, S., *The theory of electrolytic dissociation (Faraday Lecture)*, „J. Chem. Soc.", 105, 1414, 1917.
67. ARRIEFF, A. I., *Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits*, „J. Clin. Invest.", 52, 571, 1973.
68. ARRIEFF, A. I., FRIEDMAN, E. A., *Coma following nonnarcotic drug overdosage. Management of 208 adult patients*, „Am. J. Clin. Sci.", 226, 405, 1973.
69. ARRIEFF, A. I., KLEEMAN, C. R., *Cerebral edema in diabetic comas II. Effects of hyperosmolarity, hyperglycemia and insulin in diabetic rabbits*, „J. Clin. Endocrin. Met.", 38, 1057, 1974.
70. ARNAUD, P., PAILLE, M. et al., *Le coma par hyperosmolarité chez les diabétiques. Physiopathclogie, déductions diagnostiques*, „Press. Méd.", 79, 949, 1971.
71. ARROYO, H., FERRERE, I. P., et AUBERT, L., *Syndrome strié et hypokaliémie*, „Sem. Hôp. Paris", 53, 1161, 1977.
72. ARSENAM, J. C., BAGLEY, C. M., ANDERSON, T. et al., *Hyperkalaemia: a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma*, „Lancet", 1, 10, 1973.
73. *Arterial puncture for blood gas studies: sites, complications, personnel*, „JAMA", 228, 763, 1974.
74. ASAKURA, T., SATO, Y., MINAKAMI, S., YOSHIKKAWA, H., *pH dependency of 2—3 diphosphoglycerate content in red blood cells*, „Clin. Chim. Acta", 14, 840, 1968.

75. ASSAL, J. P., *Physiopathclogie de l'acidocétose et du coma diabétique*, „Médecine et Hygiène", 978, 1435, 1971.
76. ASSAL, J. P., AOKI, T. T., MAUZANO, F. M., et KOZAK, G. P., *Metabolic effects of sodium bicarbonate in management cf diabetic ketcacidosis*, „Diabetes", 23, 405, 1974.
77. ASSAN, R., HAUTECOUVERTURE, G., GUILLERMANT, S., DAUCHY, F., PROTIN, P. et DEROT, M., *Evolution de paramètres hormonaux (glucagcn, cortiscl, hormcne somatctrope) et énergétiques (glucose, acides gras, glycercl libre) dans dix acidocétoses diabétiques graves traitées*, „Pathol. Biol.", 17, 1095, 1969.
78. ASSAN, R., AUBERT, PH., SOUCHAL, E., TCHOBROUTSKY, G., DÉROT, M., *Analyse de 154 cas d'acidocétose graves des diabétiques* (1963—1967), „Presse Méd.", 77, 423, 1969.
78-a. ASSAN, R., *La cétogenèse: mécanisme, régulatien, retentissements métabcliques*, „Path. Biol. (Paris)", 18, 507, 1970.
79. ASSAN, R., ATTALI, J. R., et GRANDGEORGE, J. L., *L'acidose lactique en diabétologie*, în *L'année en réanimatien*, 1971, Flammarion, Ed. Paris, 52, 1971.
80. ASSAN, R. et al, *Elevated vanyl-mandelic acid excretien in severe diabetic keto-acidosis*, „Path. Biol. (Paris)", 21, 27, 1973.
81. ASSAN, R., HEUCLIN, G., GIRARD, J. R., LEMAIRE, F., et ATTALI J. R., *Phenformin induced lactic acidosis in diabetic patients*, „Diabetes", 9, 971, 1975.
82. ASSAN, R., HEUCLIN, G., GIRARD, J. R., ATTALI, J. R., *Acidose lactique induite par les biguanides*, „Nouv. Presse. Méd.", 5, 247, 1976.
83. ASTRUP, P., *Erkennung der Störungen des Säure/Base-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung*, „Klin. Wochenschr.", 35, 749, 1957.
84. ASTRUP, P. P., SIGGAARD-ANDERSON, JØRGENSEN, K., & ENGEL, K., *The acid-base metabclism, a new apprcach*, „Lancet", 1, 1035, 1960.
85. ASTRUP, P. and ENGEL, K., *Acid-base problems in hypothermia*, „Arch. Intern. Med.", 116, 739, 1965.
86. ASTRUP, P., ENGEL, K., JØRGENSEN, K., and SIGGAARD-ANDERSEN, O., *Definitiens and terminclcgy in blccd acid-base chemistry*, In Current Concepts of Acid-Base Measurement, p. 59—65, Edited by G. G. Nahas, „Ann. N. Y. Acad. Sci.", 133, 1—274, 1966.
87. ASTRUP, P., RORTH, M., and THORSHANGE, C., *Dependency on acid-base status of oxyhemoglobin dissociation and 2,3,-diphosphoglycerate level in human erythrocytes II. In vivo studies*, „Scand. J. Clin. Lab. Invest.", 26, 47, 1970.
88. ATCHLEY, D. W., et al, *On diabetic acidosis: A detalied study of electrolyte balance fcllowing the withdrawal and reestablishement of insulin therapy*, „J. Clin. Invest.", 12, 297, 1933.
89. ATKINS, E. L., and SCHWARTZ, W. B., *Factors governing correction of the alkalosis associated with potassium deficiency: the critical role of chloride in the recovery process*, „J. Clin. Invest.", 41, 218, 1962.
90. ATTINGER, E. O., *Einfluss der Atemmechanik auf den Gasaustausch und die Lungenzirkulation*, „Dtsch. Med. Wschr.", 86, 7, 288, 1961.
91. ATSMON, A., FRANK, M., LAZEBNIK, J., KOCHWA, S., and de VRRES, A., *Uric acid stones: a study of 58 patients*, „J. Urol.", 84, 167, 1960.
92. AUBERTIN, J., GOUDAY, G., et FARRET, O., *Diarrhées bactériennes aïgues*, „Rev. Prat. (Paris)" 27, 1901, 1977.
93. AUKLAND, K., *Spectrophotometric determinatien of hemcglcbin oxygen saturatien in small blood samples*, „Scad. J. Clin. Lab. Invest.", 14, 533, 1962.
94. AUSTEN, F. K., CARMICHAEL, M. W., *Neurclogic manifestaticns of chronic pulmonary insufficiency*, „New Engl. J. Med.", 257, 579, 1957.
95. AUSTIN, W. H., LAPE, C. P., and BURNHAM, H. N., *Treatment of methancl intoxication by hemodialysis*, „New Engl. J. Med.", 265, 334, 1961.
96. AUSTIN, W. H., LACOMBE, E. H., and RAND, P. W., *pH-temperature conversion factors and pCO_2 — factors for hypothermia*, „J. Appl. Physiol.", 19, 893, 1964.
97. AUZEPY, R., MASLIAH-PLANCHON, R., BAULON, A., LEMONNIER, A., et DEPAIRS, M., *Acidose lactique. Importance pronostique du diagnostic préccce*, „Ann. Med. Interne", 122, 13, 1971.
98. AUZEPY, Ph., TONBAS, P. L., GIRODET, I., et ALBESSARD, F., *Incidence de la pathologie iatrogène sur l'activité d'une unité médicale pclyvalente de scins intensifs. Expérience de 8 ans*, „Ann. Med. Interne", 127, 527, 1976.
99. AVERY, W. G., SAMET, P., and SAKNER, M. A., *The acidosis of pulmonary edema*, „Am. J. Med.", 48, 320, 1970.
100. AXELROD, D. R., *Organic acids and calcium in hyperventilatien*, „J. Appl. Physicl.", 16, 709, 1961.

101. AYRES, S. M., GRACE, I. W., *Inappropritate ventilaticn and hypoxemia as causes of cardiac arrhythmias*, „Am. J. Med.", 46, 495, 1969.
102. AYRES, S. M., MUELLER, H., GIAUNELLI, S. Jr., FLEMING, P., GRACE, I. W., *The lung shock alveclar-capillary gas exchange in the shock syndrcme*, „Am. J. Cardiol.", 26, 588, 1970.
103. AZERAD, F., LUBETSKY, S., DUPREY, J., et FRIEDLEN, D., *L'acidose lactique chez les diabétiques*, „Presse Méd.", 77, 1705, 1969.
104. BAAR, D. P., and PETERS, J. P., *The carbcn dioxide absorption curve and carbon dioxide tensicn cf the blocd in severe anemia*, „J. Biol. Chem.", 45, 65, 1921.
105. BAER, J. E., *Subcellular pharmacclogy of natriurctic and potassium — sparing drugs*, „Progr. Biochem. Pharmacol.", 7, 59, 1972.
106. BAGSHAWE, K. D., *Hypokalemia, carcincma and Cushings syndrcme*, „Lancet", 2, 284, 1960.
107. BAGSHAWE, K. D., CURTIS, J. R., and GARNETT, E. S., *Effect of prclonged hydrocortisone administratien cf pctassium metabclism*, „Lancet", 1, 18, 1965.
108. BAHLER, R. C., and RAKITA, L., *Cardicvascular functicn in potassium-depleted dogs*, „Am. Heart. J.", 81, 650, 1971.
109. BAKER, B. B., WAGNER, I. A., and HEMENWAY, W. Gi., *Succinylchcline induced hyperkalemia and cardiac arrest*, „Arch. Otolaryng.", 96, 464, 1972.
110. BAKER, L., KAYE, R., and HAGUE, N., *Metabolic hcmecstatis in juvenile diabetes mellitus. II. Increased ketcne respcnsiveness epinephrine*, „Diabetes", 18, 421, 1969.
111. BAKER, L., et WINEGRAD, A.I., *Fasting hypoglicemia and metabclic acidosis asscciated with deficiency cf hepatic fructcse 1,6-diphcsfatase activity*, „Lancet", 2, 13, 1970.
112. BALAGURA-BARUCH, S., *Renal metabolism and transfer of ammcnia*, în The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology., Vol. 3, Ch. 5, p. 253—327. Edited by C. Rouiller and A. F. Muller, Acad. Press, New York, 1971.
113. BALAGURA-BARUCH, S., BURICH, R. L., and KING, V. F., *Effects of alkalosis cn renal citrate metabclism in dogs infused with citrate*, „Am. J. Physiol.", 225, 385, 1973.
114. BALLASSE, E. O., COMS, H. A., et LAMBILLIOTTE, J. P., *Evidence for a stimulatory effects cf ketcne bcdies cn insulin secretien in man*, „Hcrm. Metab. Res.", 2, 371, 1970.
114-a. BALASSE E. O., et HAVEL, R. J., *Evidence for an effect of insulin cn the peripheral utilizatien cf ketcne bcdies in dcgs*, „J. Clin. Invest.", 50, 801, 1971.
115. BALASSE, E. O., NEEF, M. A., *Kinetics cf ketone bcdies in obese and ncn-obese subjects during prclonged fasting (Abstract)*, First. Int. Congress on obesity, London, 9 oct. 1974.
116. BALASSE, E. O., et NEEF, M. A., *Isctopic studies in the ketosis of fasting and diabetes in man*, „Diabetologia", 11, 331, 1975.
117. BALASSE, E. O., *Aspects physiopatholcgiques de la cétcse diabétiques et de la cétcse de jeûne*, Journées de diabétologie Hôtel-Dieu, 1976, Flammarion, Paris, 1976.
118. BALASSE, E. O., *Acido-cétose diabétique. Aspects physicpathclcgiques et therapeutiques récents*, „Diabète et Métabolisme (Paris)", 2, 87, 1976.
119. BALDWIN, E., COURNAND, A., and RICHARDS, D. W., Jr., *Pulmonary insufficiency. II. A study of thirty-nine cases cf pulmcnary fibrosis*, „Medicine", 28, 1, 1949.
120. BALL, S., WOODS, H. F., et ALBERTI, K. G., *Lactic acidcsis, ketcacidcsis and hyperalaninaemia in a phenfcrmin treated diabetic patients*, „Brit. med. J.", 4, 699, 1974.
121. BALLINGER, W. E., WOLLENWEIDER, H., et MONTGOMERY, E. H., *The response of the canine liver to anaoerbic metabclism induced by hemorhagic shcck*, „Surg. Gynec. Obstet.", 112, 19, 1964.
122. BARER, G. R., HOWARD, P., and McCURRIE, J. R., *The effects cf carbcn dicxide and changes in blocd pH cn pulmcnary vascular resistance in cats*, „Clin. Sci.", 32, 361, 1967.
123. BARKER, P. S., SHRADER, F. L., and RONZONI, E., *The effects of alkalosis and cf acidosis upcn the human electrccardicgram*, „Am. Heart. J.", 17, 169, 1939.
124. BARKER, E. S., SINGER, R. B., ELKINTON, J. R., and CLARK, J. R., *The renal respcnse in man to acute experimental respiratcry acidcsis and alkalcsis*, „J. Clin. Invest.", 36, 515, 1957.
124-a. BARKER, A., and SUMMERSON, J., Practical Clinical Bicchemistry by Harold Varley, p. 478, Ed. William Heinemann — Medical Books LTD — London, 1938.
125. BARNARDO, D. E., COHEN, R. D., et ILFS, R. A., *Acidose lactique et hydroxybutyrique „idiopatique"*, „Brit. med. J.", 4, 349, 1970.
126. BARNETT, T. R., and PETERS, R. M., *Studies cn the mechanism cf oxygen-induced hypoventilatien: An experimental apprcach*, „J. Clin. Invest.", 41, 335, 1962.
127. BARNETT, D. M., WILCOX, D. S., and MARBLE, A., *Diabetic coma in persons cver 60*, „Geriatrics", 17, 327, 1962.

1756. WOODBURY, D. M., *Physiology of body fluids*, in Physiology and Biophysics (Ed. by T. C. Ruch and H. D. Patton), W. B. Saunders, Philadelphia 1965.
1757. WOOD, H. F., STUBBS, W. A., JOHNSON, G., et ALBERTI, K. G. M. M., *Inhibition by salicylate of gluconeogenesis in the isolated perfused rat liver*, „Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.", 1, 535, 1974.
1758. WORSLEY, H. E., BROOKFIELD, R. W., ELWOOD, J. S., NOBLE, R. L., TAYLOR W.H., *Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs*, „Arch. Dis. Child.", 40, 492, 1965.
1759. WORTHYLEY, L. I. G., *Sodium bicarbonate in cardiac arrest*, „Lancet", 2, 903, 1976.
1760. WRANNE, B., *Hyperventilation and pseudoangina (Lettre)*, „Lancet", 1, 709, 1977.
1761. WRANNE, B., WOODSON, R. D., DETTER, J. C., *Bohr effect: interaction between H^+, CO_2, and 2,3 DPG in fresh and stored blood*, „J. Appl. Physiol.", 32, 749, 1972.
1762. WRONG, O., and DAVIES, H.E.F., *The excretion of acid in renal disease*, „Quart. J. Med.", 28 (NS), 259, 1959.
1763. YAFFE, S. J., CRAIG, J. M., and FELLERS, F. X., *Studies on renal enzymes in a patient with renal tubular acidosis*, „Amer. J. Med.", 29, 168, 1960.
1763a. YALOW, R. S., and BERSON, S. A., *Immunoassay of endogenous plasma insulin „in man"*, „J. Clin. Invest.", 39, 1157, 1960.
1764. YEUNG, K., TROWBRIDGE, A., *Chronic granulocytic leukemia: hypokalemia in acute blastic crisis*, „Ann. Intern. Med.", 85, 533, 1976.
1765. YORK, S. E., YEUDT, E. R., *Osteomalacia associated with renal bicarbonate loss*, „Canad. Med. Assoc. J.", 94, 1329, 1966.
1766. YOSHIMURA, H., FUJIMOTO, M., OKUMURA, O., SUGIMOTO, J., and KUWADA, T., *Three step regulation of acid-base balance in fluid after acid load*, „Jap. J. Physiol.", 11, 109, 1961b.
1767. YOUNG, D. G., *Neonatal acid-base disturbances*, „Arch. Dis. Childh.", 41, 201, 1966.
1768. YOUNG, D. T., MONROE, E. W., and CRAIGE, E., *Relationship between cardiac toxicity of potassium and acute alterations of blood pH and CO_2*, „Amer. J. Physiol.", 199, 759, 1960.
1769. YOUNG, E., BRADLEY, R. F., *Cerebral edema with coma in severe diabetic ketoacidosis*, „New Engl. J. Med.", 276, 655, 1967.
1770. YOUNG, L. M., et ARMAMINO, L. P., *Lactic acidosis and phenformin intoxication. Report of 2 cases with review of literature*, „Calif. Med.", 103, 198, 1965.
1771. YPERSELE, VAN C. and FRANS, A., *Acid-base diagrames (Lettre)*, „Lancet", 2, 1089, 1974.
1772. YPERSELE VAN C., *Désordres acido-basiques au cours de l'insuffisance respiratoire chronique*, „Rev. Prat. (Paris)", 24, 1537, 1974.
1773. YSSING, M., and FRIIS-HANSEN, B., *Congenital alkalosis with diarrhea*, „Acta paediat. (Upssala)", 55, 341, 1966.
1774. YU, P. M., and YIM, B. J., *Electrocardiographic changes in hyperventilation syndrome: possible mechanism and clinical implications*, „Trans. Assoc. Amer. Physicians", 71, 129, 1958.
1775. ZALITIS, J., and OLIVER, I. T., *Inhibition of glucose phosphate isomerase by metabolic intermediates of fructose*, „Biochem. J.", 10, 760, 1967.
1776. ZAMFIRESCU, MARCELA, *Izoenzimele în patologie*, Ed. Medicală, București, 1970.
1777. ZBOROWSKA-SLUIS, D. T., and DOSETOR, J. B., *Hyperlactemia of hyperventilation*, „J. Appl. Physiol.", 22, 746, 1967.
1778. ZIERLER, K. L., *Hyperosmolarity in adults: a critical review*, „J. Chronic Dis.", 7, 1, 1958.
1779. ZIERLER, K. L., and RABINOWITZ, D., *Roles of insulin and growth hormone based on forearm metabolism in man*, „Medicine", 42, 285, 1963.
1780. ZIMMERMANN, W. E., *Acidosis in severe burns*, „Ann. N. Y. Acad. Sci.", 150, 584, 1968.
1781. ZIMMET, P. Z., TAFT, P., ENNIS, G. C., and SCHEAT, J., *Acid production in diabetic acidosis; a more rational approach to alkali replacement*, „Brit. med. J.", 3, 610, 1970.

ACID-BASE BALANCE

Summary

The acid-base balance of the body is one of the most intricate parts of normal and pathological physiology. Understanding of this subject is conditioned by knowledge of many molecular and atomic processes, certain biochemical reactions in the course of which metabolic intermediates release or consume hydrogen ions, and of the function of the organs that participate in [H^+] ion homeostasis. As the regulation of acid-base balance depends upon [H^+] concentrations, both the physiology and pathology of acid-base reactions are closely linked to the metabolic and ionic balance of the organism. For this reason, the present volume completes and continues the problems dealt with in the monograph *Hyperosmolar states*, published by the same editors in 1974.

This book has been conceived in two parts, with nine chapters each. *Part I* expounds the physiologic basis of acid-base balance, and *Part II* concerns the principal acid-base disturbances encountered in medical practice.

The volume has 332 pages, 78 tables and 117 figures, most of them originals. The bibliography (approximately 1800 titles) refer to works containing fundamental data concerning acid-base physiology and pathology. The most important chapters in Part II are dealt with in the light of the authors' clinical experience based on the 600 or so metabolic emergency cases admitted yearly to the Intensive Care Unit of the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases and in which acid-base disturbances often represented the primary or at least most critical element.

Chapter 1 — THE FUNDAMENTAL PRINCIPLES OF PHYSICOCHEMICAL EQUILIBRIA INVOLVED IN ACID-BASE REACTIONS includes several sections dealing with the properties of water molecules deriving from the existence of hydrogen bonds, with the ionizing property and dipole property of the water molecule, which also accounts for the dissociation of electrolytes.

The physical principles of gas exchanges (diffusion and pressure of gases, pressure of gases dissolved in water, pressure-volume relationships, gas temperature-volume relationships, water vapor pressure, the solubility of gases in water, partial gas pressure, the diffusion of gases in fluids, diffusion coefficient and diffusion of gases in tissues) are discussed to the extent necessary for understanding the physiological process implicated in acid-base balance.

Chapter 2 — ACIDS, BASES, BUFFER SYSTEMS is concerned with the basic principles of the physicochemical and atomic processes involved in the acid-base reactions of live organisms. With reference to the ionization theory of Arrhenius and Lewis's electronic theory, the proton theory of Brønsted-Lowry, which is widely accepted today, is discussed in detail. Description of the law of mass action is then expounded in order to understand the concepts dealt with in the following subchapters concerning the strength of acids and bases, neutrality, acidity and alkalinity, polyacids, Henderson-Hasselbalch equation, buffer solutions, actual acidity, titratable acidity and buffer bases.

The chapter concludes with a critical analysis of the ways in which acid-base balance is expressed, explaining the advantages and disadvantages of using the pH notation, and that of the acid-base reaction of the organism versus hydrogen ion concentrations.

Chapter 3 — ACID-BASE HOMEOSTASIS includes several sections concerning the acid-base reaction of the various hidroosmolar compartments of the body, production of acids, endocrine secretions that participate in maintenance of acid-base balance (insulin, glucagon, mineralocorticoids, parathyroid hormone) and the intervention of the digestive tract and associated glands which ensure normal hydrogen ion concentrations in biological fluids.

The roles of the lungs and kidneys in this important process are dealt with in separate chapters.

Chapter 4 — THE BUFFER SYSTEMS OF THE BODY gives, in the first part, principles of buffer action and buffer value, under conditions of mixed buffer solutions, which reflects the state of all biological fluids. The way in which acids and bases are buffered by extracellular (bicarbonate, phosphate, protein, haemoglobin) and intracellular buffer systems(phosphates, free amino acids and protein acidic and basic groups) is explained.

In view of the outstanding role of bicarbonate, protein and haemoglobin systems in the organism, their part in acid-base homeostasis is analyzed in three separate sections.

Chapter 5 — THE ROLE OF THE LUNG IN ACID-BASE HOMEOSTASIS deals with the principles of the physiology of respiration necessary for understanding the way in which tissue and alveolar gas exchanges ensure the homeostasis of hydrogen ions in the body. The composition of alveolar air, the functional magnitude of respiration and the structures involved in its regulation (respiratory centres) are defined and reviewed, as are the chemical and mechanical impulses that ensure the rhythmicity of respiration.

In the section concerning the chemical regulation of breathing, the roles of pCO_2, pH, pO_2 and $[HCO_3^-]$ are analyzed separately, showing, however that in the organism these factors act in concert.

In view of the high production of CO_2 in the body (approximately 25000 mEq/24 h) and the necessity of eliminating an equivalent amount through the lungs, a section is included on CO_2 transport from the tissues to the lungs.

Starting from the existence of the four compounds with competitive affinity for haemoglobin (H^+, CO_2, 2, 3-DPG and O_2) the authors analyze the way in which the first three modify the affinity of the molecule for oxygen.

Chapter 6 — RENAL REGULATION OF ACID-BASE BALANCE is one of the most important chapters of Part I. Renal [H^+] elimination is viewed from the standpoint of the mechanisms that take part in this process and which are the subject of the successive sections: tubular reabsorption of bicarbonate and of the factors that influence this process (pCO_2 extracellular volume, Cl^- and K^+, mineralocorticoid secretion); hydrogen elimination with urinary buffers in the form of titratable acidity (especially phosphates and sulphates) representing approximately 15—40 mEq/24h (amounts which in severe acidosis may increase to 100 — 250 mEq/24 h); hydrogen elimination in the form of NH_4^+, representing 40—50 mEq/24 h, which may increase 4- to 5-fold in marked acidosis. With reference to this latter process, ammonia homeostasis is analyzed, emphasizing its origins in the kidneys (almost exclusively from the two nitrogen atoms of glutamine), and the role of the appropriate enzymes (glutaminase I, glutamine-synthetase, glutamic dehydrogenase and glutaminase II).

The mechanism and topography of urinary acidification is described in a separate section, showing that 95—97% of the almost 5000 mEq[H^+] ions secreted by the renal tubules in 24 hours are used for the reabsorption of [HCO_3^-] and only a small part (3—5%) is eliminated in the urine in the form of titratable acidity or ammonia salts.

The last section of this chapter analyses metabolic adjustments regarding fuel consumption (glutamine, lactate, glucose, citrate and fatty acids) in acid-base balance disturbances.

Chapter 7 — THE EFFECTS OF ACID-BASE IMBALANCE refers to experimental and clinical data concerning the influence of the increase and decrease of hydrogen ion concentrations on biological processes: enzymatic activity, cellular metabolism, myocardial and vascular excitability and contractility phenomena, the nervous system, the oxyhaemoglobin dissociation curve and electrolyte metabolism.

Chapter 8 — POTASSIUM METABOLISM AND ACID-BASE BALANCE emphasizes the importance of this electrolyte, deeply influenced by variations in [H^+] concentrations. The data concerning potassium metabolism in general are reviewed (total amount and its distribution in the body in physiologic processes, the balance and control of potassium homeostasis), emphasizing the relationship between acid-base balance and the rate of renal potassium elimination and plasma concentration. Finally, [H^+] concentration is discussed in connection with hyper -and hypokalaemia.

Chapter 9 — ACID-BASE BALANCE INVESTIGATIONS discusses the terminology used in acid-base investigations, the fundamental criteria for defining acid-base balance. The diagnostic value of determining certain biological parameters, such as pH, plasma bicarbonate, partial CO_2 pressure, buffer base and excess base, as well as the utility of certain diagrams used for defining or classifying acid-base disturbances: pH-bicarbonate, pH-log pCO_2 and the practical interest of the computerized diagnosis of acid-base disturbances.

Chapter 10 — DEFINITION AND CLASSIFICATION OF ACID-BASE DISTURBANCES discusses the biologic parameters on the basis of which the three fundamental homeostatic elements are defined: the acid-base reactions of the blood (pH or [H^+] con-

centration expressed in nMol/l), i.e. *acidemia* and *alkalemia*; the respiratory component of the acid-base balance which is pCO_2 and defines *hypercapnia* and *hypocapnia*; the non-respiratory or metabolic component, i.e. *hyperbasemia* or *hypobasemia* indicated by $[HCO_3^+]$, total-CO_2, buffer base and excess base. On the basis of three metabolic parameters the fundamental acid-base disturbances can be individualized: metabolic acidosis (non-respiratory) and respiratory acidosis, metabolic alkalosis (non-respiratory) and respiratory alkalosis.

Stress is laid on the distinction between acidosis and alkalosis (a process that modifies the acid-base reaction of the organism) and acidemia and alkalemia (pH decrease and increase).

Simple acid-base disturbances (produced by an etiological factor) and mixed acid-base disturbances (produced by two or more factors) acting upon the pH additively or divergently, are defined.

The elements that differentiate compensated (with a normal pH), decompensated (in spite of the intervention of compensatory mechanisms the pH falls or increases) and uncompensated acid-base disturbances (in which compensatory mechanisms do not interfere) are discussed. Primary acid-base alterations are differentiated from secondary compensatory ones.

Finnally, acid-base disturbances are classified in terms of their degree of severity, estimated on the basis of $[H^+]$ concentrations.

Chapter 11 — NON-DIABETIC, NON-RENAL AND NON-LACTIC METABOLIC ACIDOSIS includes the most heterogenous group of acid-base disturbances: non-diabetic ketoacidos (fasting, intractable vomiting, alcoholic intoxication, hypoglycemia, inborn errors of glycogen metabolism); metabolic acidosis due to intoxications (ammonium chloride overdosage, methyl alcohol, ethylene glycol or salicylates); metabolic acidosis due to parenteral alimentation; acidosis brought about by stored blood transfusions; acidosis folowing loss of bases (diarrhoea, gastrointestinal fistulae, uretero-sigmoidostomy); dilutional acidosis; metabolic acidosis due to inborn errors of metabolism (glycogenoses, hereditary fructose intolerance, butyl and hexanoic acidemia; isovaleric and pyroglutamic acidemia, methemoglobinemia).

The principles of treatment of metabolic acidoses are indicated, analyzing the theoretical and practical basis for the utilization of alkalinizing solutions (sodium bicarbonate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium lactate, THAM solution); and their advantages and drawbacks.

Chapter 12

Diabetic ketoacidosis

1. Introduction

Although after the introduction of insulin there was an impressive decrease in the morbidity and mortality from diabetic ketoacidosis, its incidence is still high and it is still marked by a mortality rate that exceeds 10 and even 20% in many hospitals. A decrease in the number of deaths to less than 2% (1427) and even 1% (779, 1092, 1101) in special centres for metabolic emergencies proves that a thorough insight into the dynamics

of the characteristic disturbances of diabetic ketoacidosis, may give remarkable therapeutical benefits.

The pathophysiology of diabetic ketoacidosis constitutes one of the most complex but also one of the most logical chapters in medicine. Within its framework disturbances of many systems are encountered: *endocrine* (absolute or relative reduction of insulin, increased glucagon, catecholamines, glucocorticoids, growth hormone), *metabolic* (hyperglycemia, hyperlipemia, aminoacid alterations), *water and electrolyte* (dehydration, depletion of K^+, Na^+, Cl^-, Mg^{++} and phosphate), *acid-base* (acidemia due to the hyperproduction of ketone bodies and occasionally of lactic acid), *hemodynamic* (vascular collapse, cerebral oedema) and sometimes blood *coagulability* (intravascular coagulation syndrome). If to this the precipitating factors are added (severe infection, myocardial infarction, cerebral vascular accident, acute pancreatitis, etc.), the complexity of the therapeutic problems raised by this dramatic metabolic event is bewildering.

2. The classification of diabetic ketoacidoses (775, 1101, 1101 b)

Today, with reference to the gravity of the metabolic, water and electrolyte, and acid-base disturbances, it is considered that diabetic ketoacidosis passes through several stages, beginning with incipient ketoacidosis and ending with the severe form(profound diabetic coma). Since the latter is particularly severe with a high mortality rate, many studies refer to this stage which has, unfortunately, not been defined on the basis of objective criteria. The lack of comparable groups in the different reports, makes comparisons almost impossible, particularly with regard to management. Most studies refer to "severe diabetic ketoacidosis" (a term also used by us), including in this category the cases presenting with total-CO_2 values $\leqslant$ 10 mMol/l (75, 150, 151, 152, 238, 383, 1032, 1049). Assan *et al.* (78) consider as severe ketoacidosis the cases in which total-CO_2 is $\leqslant$ 10mMol/l and pH$\leqslant$7.30. Daughaday (391) includes cases with total-$CO_2 <$ 7 mMol/l and pH $<$ 7.10, whereas Cohen *et al.* (338) includes the cases in which total-CO_2 varies between 0 and 10 mMol/l, and defines moderate ketoacidosis as having total-CO_2 of between 10 and 15 mMol/l. Assal (75) tries to classify ketoacidosis into "ketosis" when total-CO_2 is $<$ 20 mMol/l, "ketoacidosis" when total-CO_2 ranges between 10 and 20 mMol/l, and "ketoacidosis coma" when total-CO_2 is 10 mMol/l. Duncan (453) consideres as "ketosis" all cases in which total-CO_2 varies between 15 and 20 mMol/l (a situation in which acidemia has usually already developed) and as "ketoacidosis" cases with values below these levels. Other authors apply the term of ketoacidosis to heterogenous cases, with pH variations of 6.72 to 7.48 (579, 846, 855, 1138, 1460) and total-CO_2 of 3 to 22 mMol/l. Finally, in some works the term of ketoacidosis or diabetic coma is applied without any indication as to the extend of the acid-base disturbance (233, 600, 1200, 1568); or a number of vague terms are introduced, such as moderate or severe ketoacidosis (1582), compensated or decompensated ketoacidosis (438), coma or precoma (1208), taking as criterion certain clinical manifestations without reference to acid-base disturbances.

For these reasons, we have recently (775, 779, 1101) proposed a four stage classification of ketoacidosis: *incipient* (stage I), *moderate* (stage II), *advan-*

ced or diabetic precoma (stage III), and *severe* or *diabetic coma* (stage IV) the criteria of the classification being *p*H, total-CO_2 and/or excess base values. The values defining the four stages are shown in table XL and Fig. 80.

TABLE XL

Criteria defining the four stages of ketoacidosis

Stages of ketoacidosis		pH	Acid-base parameters	
			Base excess mMol/l	total-CO_2 mMol/l
I	Incipient	> 7.35	−3 to −5	> 20
II	Moderate	7.31 – 7.35	−5 to −10	15 – 20
III	Advanced (diabetic precoma)	7.21 – 7.30	−10 to −15	10 – 15
IV	Severe (diabetic coma)	⩽ 7.20	⩽ −15	> 10

Analysis of the 1000 ketoacidosis cases admitted to the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases, shows that this classification, based on the degree of acid-base balance disturbance, reflects the severity of ketoacidosis. It also shows that treatment must be more intense for correcting metabolic, water and electrolyte, acid-base and hemodynamic disturbances, the more advanced is the degree of ketoacidosis.

3. The precipitating causes of ketoacidosis

As may be seen from table XLI, listing the cases of decompensation found in 1000 cases of ketoacidosis admitted to the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases in the years 1975—1976, the principal cause, also reported by many other authors (78, 127, 151, 290, 355, 524, 1092, 1101, 1586, 1686), is infection. Influenza, respiratory viral disease, acute pneumonia, pulmonary tuberculosis, pyelonephritis, abscesses at the site of an insulin injection, etc. are part of the causes of decompensation, most of which can be prevented.

TABLE XLI

The precipitating causes of ketoacidosis in 1000 cases

Precipitating cause	Percentage
Infection	48.0
Discontinued insulin treatment or lowering of the dose	36.0
Diet not strictly kept	6.6
Previously unknown diabetes	2.8
Interrupted hourly treatment	1.6
Pregnancy	1.2
Other causes	3.8

Cessation of insulin or oral treatment, or a poorly kept diet are the direct consequence of a lack of health education and follow-up of these patients. They are, unfortunately, still encountered in a high proportion of hospitalized cases.

Coma which reveals previously unknown diabetes is fairly often met with in the younger age-groups (under 20 years of age), being precipitated in many cases by an intercurrent infection.

Incipient ketoacidosis may be encountered in the course of pregnancy induced as a rule by a modified insulin demand or the onset of toxaemia of pregnancy.

ced or diabetic precoma (stage III), and *severe* or *diabetic coma* (stage IV) the criteria of the classification being *p*H, total-CO_2 and/or excess base values. The values defining the four stages are shown in table XL and Fig. 80.

TABLE XL

Criteria defining the four stages of ketoacidosis

Stages of ketoacidosis		pH	Acid-base parameters	
			Base excess mMol/l	total-CO_2 mMol/l
I	Incipient	> 7.35	−3 to −5	> 20
II	Moderate	7.31 − 7.35	−5 to −10	15 − 20
III	Advanced (diabetic precoma)	7.21 − 7.30	−10 to −15	10 − 15
IV	Severe (diabetic coma)	⩽ 7.20	⩽ −15	> 10

Analysis of the 1000 ketoacidosis cases admitted to the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases, shows that this classification, based on the degree of acid-base balance disturbance, reflects the severity of ketoacidosis. It also shows that treatment must be more intense for correcting metabolic, water and electrolyte, acid-base and hemodynamic disturbances, the more advanced is the degree of ketoacidosis.

3. The precipitating causes of ketoacidosis

As may be seen from table XLI, listing the cases of decompensation found in 1000 cases of ketoacidosis admitted to the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases in the years 1975—1976, the principal cause, also reported by many other authors (78, 127, 151, 290, 355, 524, 1092, 1101, 1586, 1686), is infection. Influenza, respiratory viral disease, acute pneumonia, pulmonary tuberculosis, pyelonephritis, abscesses at the site of an insulin injection, etc. are part of the causes of decompensation, most of which can be prevented.

TABLE XLI

The precipitating causes of ketoacidosis in 1000 cases

Precipitating cause	Percentage
Infection	48.0
Discontinued insulin treatment or lowering of the dose	36.0
Diet not strictly kept	6.6
Previously unknown diabetes	2.8
Interrupted hourly treatment	1.6
Pregnancy	1.2
Other causes	3.8

Cessation of insulin or oral treatment, or a poorly kept diet are the direct consequence of a lack of health education and follow-up of these patients. They are, unfortunately, still encountered in a high proportion of hospitalized cases.

Coma which reveals previously unknown diabetes is fairly often met with in the younger age-groups (under 20 years of age), being precipitated in many cases by an intercurrent infection.

Incipient ketoacidosis may be encountered in the course of pregnancy induced as a rule by a modified insulin demand or the onset of toxaemia of pregnancy.

Finally, any acute stress (physical or psychological trauma, drug intoxication, surgery, burns etc.) may induce ketoacidosis, of variable severity. A cerebro-vascular accident (355), acute pancreatitis (1003), myocardial infarction and acute peripheral ischemia may represent both the precipitating cause of ketoacidosis and its complication. In many instances it is difficult to determine the sequence of events.

4. The clinical picture of ketoacidoses

The symptomatology of incipient and mild ketoacidosis is poor: physical or psychological asthenia, polyuria and polydipsia, acidotic breathing, epigastric discomfort, nausea and vomiting.

In advanced (diabetic precoma) and severe ketoacidosis (diabetic coma) the clinical manifestations reveal metabolic, water and electrolyte, and complex acid-base disturbances.

The patient's general aspect is characteristic: pale, skin, cold extremities and occasionally congestive facies. Even in the presence of an infection ketoacidosis may be associated with persistent hypothermia (1051, 1092, 1101).

The symptoms of dehydration are constant: wasted condition, pinched nose, dry skin and mucosae, hypotonic eyeballs. Because of muscular hypotonia (the consequence of intracellular dehydration and potassium deficiency) the patient is flabby and atonic. This pseudocadaverous aspect contrasts with the moderately rapid respiration (20—30/min) of the Kussmaul type (deep, laboured breathing, with noisy expiration) which appears when the $\not pH$ falls below 7.20, and total-CO_2 below 10—12 mMol/l, and reaches a peak at a $\not pH$ of 7.10 (117). In extreme acidosis ($\not pH < 6.90$) the hyperventilation with enhanced respiratory excursions may diminish and even disappear. The persistence of hyperventilation after 24 hours treatment, when blood and cerebrospinal fluid $\not pH$ have returned to normal values, suggests either maintenance of a low intracellular $\not pH$, or involvement of the respiratory centers (855).

The cardiovascular symptoms include: hypotension, leading to collapse (in about 25% of cases), and tachycardia (120—140/min) the consequence of dehydration, acidemia and metabolic disturbances affecting the myocardium and peripheral vasculature. Consequent to dehydration, hypovolemia and hypotension, initial polyuria may be replaced in the final stages by oliguria. This should not be confused with paresis of the urinary bladder, produced by potassium depletion of the smooth musculature against a background of autonomic neuropathy.

The gastrointestinal symptoms, nausea and vomiting, are frequently ascribed to hypotonia and gastric paresis and are very probably related to the irritation produced by increased gastric acidity. Abdominal pain, sometimes intense, have been accounted for by distention of the hepatic capsule (864) found especially in cases with increased serum enzymes. In some cases, particularly in children, abdominal pain may mimic an acute abdomen (1092, 1101 b) and are possibly due to the metabolic acidosis (291, 1648). A surgical intervention carried out in this situation may prove fatal (such cases have been reported).

Total loss of consciousness, with the abolition of tendon and corneal reflexes, is uncommon. As a rule the patient is confused and very seldom agitated. The pupil, which in super-

ficial coma is myotonic becomes mydriatic in profound coma. Rigidity of the neck is sometimes encountered (338). In the absence of a cerebrovascular accident, symptoms of neurological involvement do not exist. Disturbances of consciousness are due to the association of acidosis, hyperglycemia, dehydration, hyperosmolarity and electrolyte disturbances. Deep metabolic coma lasting more than 6 hours has a bad prognosis, the mortality rising to over 50% (798).

Table XLII give the frequency of clinical symptoms encountered by us in 410 severe ketoacidosis cases, compared to the incidence recorded by Cohen (338).

TABLE XLII

The frequency of clinical signs in severe diabetic ketcacidosis

Clinical signs	Cohen, 1960 (73 cases)	Our data (410 cases)
Dry skin	95%	98%
Congestive facies	74%	41%
Odour of acetone	52%	92%
Hypotonia of the eyeballs	40%	32%
Kussmaul respiration	62%	91%
Abdominal pain	26%	46%
Hepatomegaly	7%	—
Hyporeflexia	36%	21%
Rigidity of the back of the neck or nuchal rigidity	5%	2%
Hypothermia	—	93%
Confussion	—	67%
Deep coma	—	12%

5. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis

The principal disturbance in diabetes mellitus is absolute or relative insulin deficiency. Against this background, the intervention of one of the precipitating factors mentioned '(infection, stress etc.) will rapidly lead to hypersecretion of the hormonal antagonists of insulin, such as glucagon (24, 78, 857, 1146), glucocorticoids (78, 223, 857, 1529), catecholamines (21, 80) and growth hormone (21, 80, 374, 1640). This endocrine imbalance will lead to a decrease in the effect of insulin, with an increase in the anti-insulin effect, resulting in hyperglycemia, enhanced gluconeogenesis, catabolism of lipids and proteins and the hyperproduction of ketone bodies.

A first effect of the diminuation of insulin activity is hyperglycemia (Fig. 81), due to several factors: reduced transport of glucose into cells, exaggerated glycogenolysis and especially gluconeogenesis which is associated with the accelerated breakdown of protein in the tissues. It has been demonstrated (56) that in decompensated diabetes mellitus, the plasma concentration of the branch-chain amino acids (valine, isoleucine, leucine) increases, whereas the concentration of glucogenic amino acids (alanine, glycine, threonine, serine) decreases, following their uptake by the liver and their utilization for the formation of glucose (503, 503 a, 505). In the normal fasting individual gluconeogenesis can account for the synthethis of 140 g glucose/24 h, whereas in diabetic keto-

acidosis the quantity produced can be 2—3 times greater. This explains why glycosuria can occasionally exceed 200 g/day, even in the absence of significant carbohydrate ingestion.

As a result of the marked hyperglycemia, extracellular osmolarity increases (938). Part of the cellular water is drawn into the extracellular space down the osmolarity gradient, giving rise to *intracellular dehydration* (778). Owing to glycosuria and the osmotic diuresis, a great part of the water found in the extracelullar space will be lost through the urine, finally producing dehydration, which is more accentuated, however, in the intracellular space. Although the quantities of electrolytes (specially Na^+, K^+, Cl^-), lost in the urine in the course of the osmotic diuresis and the elimination of ketone bodies, are large (774, 780, 1091, 1101 b) water losses are often proportionately greater (1151, 1457). Besides renal elimination of water and electrolytes, one must also take into account the losses due to vomiting or fluid accumulation in the distended stomach (1151). Plasma *hyperosmolarity* recorded in more than half the cases is as a rule predominantly hyperglycemic, although seldom exclusively so exceptionally it may be predominantly hypernatremic (773). As a rule the existing water depletion varies between 2—6 liters (275, 930, 1092, 1101, 1151, 1457), being somewhat less in ketoacidosis with a rapid onset (1151).

Another sequence of disturbances whose origin lies in insulin deficiency, is increased lipolysis and the increased production of ketone bodies, an aspect analyzed in the next section of this chapter. Since ketone bodies (acetoacetic and β-hydroxybutyric acid) are relatively strong acids (pK 3.58 and 4.39 respectively) which are almost completely dissociated in biological fluids, producing metabolic acidosis, the degree of which may be particularly marked; blood pH may fall to 6.80 (1685, 1781) and even 6.70 (775). Saturation of body fluids with ketone bodies explains the metabolic acidosis, ketonemia (the plasma concentration in many cases exceeds 20 mMol/l), ketonuria (renal losses are abundant: 20—60 g/24 h) and the pungent acetotic breath (acetone is the third ketone body, the only volatile one). The Kussmaul respiration is induced following stimulation of the respiratory center by the increased $[H^+]$ concentration.

Catabolism of lipids and proteins, by means of which the organism tries to supplement the deficient energy production by the main fuel, glucose, explains many of the biological signs: hyperlipemia (10—20 g/l) because of circulating triglyceride accumulation and the increase of free fatty acids (FFA) and glycerol (78, 157, 1092) due to lipolysis; hyperaminoacidemia (56, 503, 503 a), increased urinary nitrogen (88) and raised blood urea (338, 1032, 1092, 1101, 1176), reflecting both protein catabolism and decreased excretion. Normally, serum insulin levels of about 10 U/ml limit lipid and protein catabolism to a minimum; in ketoacidosis, however, the catabolic phenomena become uncontrolled, either because of the decrease of serum insulin levels below this limit (for instance when insulin administration is discontinued, or because of the hypersecretion of the catabolic hormones (glucagon, glucocorticoids, catecholamines).

As a consequence of protein catabolism and cellular destruction, the reserves of phosphorus (866, 1151, 1162) and magnesium (275, 1151, 1061), predominantly intracellular ions, decrease markedly. Replacement of this

deficiency during treatment of diabetic ketoacidosis may, in some cases, be very important (866, 1061, 1067).

6. Ketogenesis in decompensated diabetic mellitus (79, 117, 1061, 1101, 1101 b, 1726)

The principal tissue fuels are: *glucose, fatty acids* and *ketone bodies*. Each plays a leading part under certain conditions. In the postabsorptive phase, glucose is the principal energy substrate. During fasting, however, or after a low carbohydrate diet, the fall in blood glucose concentration is accompanied by an increase in the concentration of free fatty acids and production of ketone bodies. As extrahepatic tissues readily use the latter in proportion to their output, their plasma level increases only slightly („physiological ketosis"). Under these conditions, the output of ketone bodies has a purely physiological role. It must be differentiated from the pathological ketogenesis found in the course of decompensated diabetes where plasma concentrations generally are more than 50 to 100 times normal values. Qualitatively, physiological ketogenesis (post-exercise) differs in no way from pathological ketogenesis. The difference is only quantitative, the output of ketone bodies under the pathological conditions of diabetes attaining 1000—2000 mMol/24 ore (390, 391, 526). As maximum ketogenesis has been estimated (117) at 3.5 mMol/min (which would correspond to an output of 2570 mMol per 12 hours), it may be postulated that a great part of the ketone bodies produced in the course of decompensated diabetes, are used for covering energy requirements.

The precursors of ketone bodies are free fatty acids, mobilized in excess from peripheral tissues (adipose cells), as a result of the absence of the antilipolytic effect of insulin and the increase in activity of the lipolytic hormones (glucagon, STH, catecholamines) (Fig. 82). The antagonistic effects of insulin and glucagon on lipolysis and ketogenesis, as well as on the hepatic production of glucose, have lead to the conclusion that the directing of metabolism towards anabolism or catabolism is determined by the increase or conversely the decrease of the insulin/glucagon ratio. The fact that in diabetic ketoacidosis the fall in insulin concentration usually evolves with an increase in glucagon levels (24, 78, 857, 1146) has already been mentioned, and the suppression of glucagon secretion by the administration of somatostatin, diminishes the production of ketone bodies (581).

It is worthy of note that insulin insufficiency influences the output of ketone bodies not only by an increase in FFA, but also directly (190). Increase in the concentration of free fatty acids in the presence of normal insulin concentrations (for instance, after a meal rich in fats associated with the administration of heparin) is not associated with an increase in ketogenesis (117).

Both physiological and pathological ketogenesis occur exclusively in the liver (117). The intracellular site are the mitochondria, the only cellular structures endowed with the appropriate enzymes. A phase prior to ketogenesis is the access of FFA to the liver cell, followed by interaction with the acyl-carnityl-transferase system, that indirectly favours the formation of the key metabolite, acetyl-CoA, by β-oxidation of fatty acids. Once formed, acetyl-CoA will be used by one of the three alternative metabolic pathways (Fig. 83), i.e. combustion in the Krebs cycle, syn-

thesis of triglycerides(lipogenesis) or the formation of ketone bodies. It has been demonstrated that in intense ketogenesis (both physiological and pathological), the first two pathways show low activity, the metabolid flow of acetil-CoA produced in excess by the great availability of FFA being preferentially directed towards the production of ketone bodies.

The first stage of ketogenesis consists in condensation of two acetyl-CoA molecules with the formation of acetoacetyl-CoA (Table XLIII). Acetoace-

TABLE XLIII

The biochemical steps of ketogenesis

2-Acetyl-CoA ⟶ acetoacetyl CoA + CoA
Acetoacetyl-CoA + acetyl CoA ⟶ β-Hydroxymethylglutaryl-CoA + CoA
β-Hydroxymethylglutaryl-CoA ⟶ Acetoacetate + acetyl-CoA
Acetoacetate + NADH + H^+ ⟶ β-hydroxybutyrate + NAD
Acetcacetate ⟶ acetone + CO_2

tyl-CoA may by transformed into acetoacetate in two ways: directly by deacylation catalyzed by acetoacetyl-CoA-deacylase, which accounts for the formation of approximately 20% of the acetoacetate, or by condensation of acetoacetyl-CoA with another acetyl-CoA molecule, forming β-hydroxy- β-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA), catalyzed by HMG-CoA-synthetase. Another mitochondrial enzyme, HMG-CoA-lyase splits off acetyl-CoA from HMG-CoA, releasing acetoacetate. In this cycle, the acetyl-CoA molecule bound to acetoacetyl-CoA is again formed and may be reutilized in the synthesis of another acetoacetate molecule. The conversion of acetoacetate into β-hydroxybutyrate is thus equilibrated, as the final plasma concentration of the two components is in proportion of 1:3 in favour of β-hydroxybutyrate. The third ketone body, acetone, is a minor component, less used by the body. Its importance stands in its volatile character, so that it is eliminated in expired air and furnishes an important element for the diagnosis.

The over-production of ketone bodies certainly plays the foremost role in their accumulation within the body, but this appears to be coupled with limited utilization by various tissues (117). Recent data suggest that the rate of ketone body utilization may be taken as a more sensitive indicator of insulin deficiency than their production (1475). It is known that most extrahepatic tissues are able to take up and oxidize ketone bodies. Among these tissues the myocardium (1186 a) skeletal muscle (145 a), kidney(1196, 1690), adipose tissue (117) and brain (701, 1197) have been mentioned. On the other hand, the liver does not posses the enzymes necessary for their utilization. Peripheral oxidation of ketone bodies does not depend only on tissue concentration. Prolonged fasting (1198, 1329), insulin insufficiency (in diabetes) or the administration of insulin (1114 a, 1395) may modify the peripheral utilization of ketone bodies. Irrespective of variations in ketonemia (117).In diabetes, as in fasting or infusion of ketone bodies, their metabolic clearance (the measure of the body's capacity to utilize them) decreases with the increase in their production and concentration. Balasse (117) showed thatketogenesis of 3.5 mMol/min (the maximal rate), blood ketone body levels of 6—7 μMol/ml in the normal individual, whereas in diabetics (due

to their limited capacity for utilization by peripheral tissues) it will result in levels of about 17 μMol/ml.

7. Metabolic acidosis in decompensated diabetes mallitus

Diabetic ketoacidosis is one of the situations in which the blood *p*H falls to low values. In severe ketoacidosis ("diabetic coma") *p*H must be, by definition, below 7.20. Analysis of 410 cases of severe diabetic ketoacidosis admitted to the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases showed that 65% of cases had *p*H values of between 7.0 and 7.2; nevertheless, a significant proportion presented with a *p*H of less than 6.90 and even 6.80 (Table XLIV).

TABLE XLIV

Distribution of initial pH in 410 severe ketoacidosis cases

*p*H values	No. of cases	%
7.20–7.11	154	38
7.10–7.01	112	27
7.00–6.91	57	14
6.90–6.81	62	15
6.80–6.70	25	6

TABLE XLV

Mean ketone body values in different conditions (mMol/l)

	Normal	Fasting	Ketoacidosis
Acetoacetic acid	0.02–0.04	0.8–1.1	2– 6
β-hydroxybutyric acid	0.05–0.07	2.5–4.5	5–16
Ketone bodies (total)	0.2 –0.5	3.6–5.2	6–24

In severe ketoacidosis, especially when associated with shock, the gravity of the acidemia may also be contributed to by the increase, moderate in general, of blood lactate and pyruvate.

The other acid-base parameters indicate metabolic acidosis that can be listed into the four stages in terms of the deficiency in alkali, total-CO_2 and buffer bases. In the 4th stage of ketoacidosis these parameters can be determined by ASTRUP method only when the *p*H is > 7.10; below this value (and it is virtually always bellow *p*H 7.0) these parameters can no longer be determined.

The principal determinants of ketoacidosis are the ketone bodies: acetoacetate and β-hydroxybutyrate; acetone participates to a minimal extent in the induction of this acidosis (1726). Table XLV gives the comparative values for blood ketone bodies under normal conditions, after fasting, and in diabetic ketoacidosis.

Ketone bodies participate in the induction of metabolic acidosis both directly by dissociation with production of $[H^+]$ ions, and indirectly by renal losses of fixed base. Urinary elimination of ketone bodies (especially β-hydroxybutyrate) may reach 500–800 mMol/24 h (312, 1175). As the *p*K of β-hydroxybutyric acid is 4.39 and of acetoacetic acid 3.58. while the urinary *p*H is always > 4.5, ketone bodies are virtually completely ionized and must be associated with a Na^+ or K^+ ion to be eliminated.

The values encountered by us in 23 severe ketoacidosis cases ranged for lactate between 1 and 7 mMol/l(1094). Alberti *et al.* (18) attribute to the increase in lactate levels a prognostic

value, the cases with hyperlactatemia being particularly severe. In 38 lactic acidosis, Wise *et al.* (1752) found two situations: those occuring in the course of a ketoacidosis and in which lactate values were < 9 mMol/l and „true lactic acidosis", without ketoacidosis, in which lactate values exceeded 9 mMol/l. Table XLVI gives comparative lactate and pyruvate values in decompensated diabetes mellitus and in normal subjects. The cause of hyperlactatemia in diabetic ketoacidosis is still partly obscure (781 a, 855, 1685), in some cases being due to vascular collapse and anaerobic metabolism (18, 781 a). Recently, Fulop and Haberman (558) drew attention to mixed lactic and ketotic metabolic acidosis developing in patients treated with phenformin. At a lactate value of approximately 19 mMol/l, the β-hydroxybutyrate concentration was 7 mMol/l, an increase comparable to that encountered in many severe ketoacidosis. The hyperketonemia met with in these cases appears to be due especially to β-hydroxybutyrate. This is also shown in experiments in which perfusion of the isolated rat liver with phenformin increases the production especially of β-hydroxybutyrate (656). Although shifting to the right of the acetoacetate-β-hydroxybutyrate reaction in lactic acidosis has been assumed (1031) it appears unlikely (558), although it will occur to some extent whenever there is a severe acidemia as may be predicted by the mass action equation.

TABLE XLVI

Biochemical parameters before beginning the treatment in the four stages of ketoacidosis

	Stage I Mean ± SD	Stage II Mean ± SD	Stage III Mean ± SD	Stage IV Mean ± SD
Blood glucose (mg/100 ml)	381 ± 160	405 ± 147	421 ± 151	603 ± 221
Plasma Na^+ (mMol/l)	139 ± 8	140 ± 9	137 ± 11	136 ± 14
Plasma K^+ (mMol/l)	4.2 ± 0.6	4.1 ± 0.5	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.7
Blood Lactate (mMol/l)*	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.9	1.2 ± 0.8	2.2 ± 1.2
Blood Pyruvate (mMol/l)*	0.03 ± 0.001	0.02 ± 0.001	0.03 ± 0.001	0.04 ± 0.002
Blood Acetoacetate (mMol/l)**	1.3 ± 0.6	2.3 ± 0.8	3.7 ± 1.3	5.3 ±
Arterial *p*H (units)	7.34 ± 0.03	7.32 ± 0,03	7.27 ± 0,08	7.04 ± 0.14
Number of cases	77	163	160	210

* Determined in 26 cases stage I, 34 stage II, 47 stage III, 81 stage IV.
** Determined in 16 cases stage I, 25 stage II, 34 stage III, 62 stage IV.

8. The biochemical picture of ketoacidosis

Hyperglycemia is one of the characteristic disturbances of diabetic ketoacidosis. Most cases present a glycemia of 400 to 800 mg/100 ml (383, 453, 1092). In general, the more advanced the ketoacidosis the more severe is the hyperglycoemia. The mean values encountered by us in incipient diabetic ketoacidosis (stage I) was 381 mg/100m, and in stage IV (severe ketoacidosis) 602 mg/100 ml (779, 1101). In some cases glycemia may exceed 1000 mg/100 ml and occasionally (551) even 2000mg/100 ml. In rare cases, and as a rule in patients that received insulin prior to admission, initial glycemia was < 300 mg/100 ml.

Plasma sodium concentration is generally maintained within normal li-

mits with a tendency to lower values in the advanced or severe ketoacidosis cases, in which the acidosis is accentuated and dehydration very great (Table XLVI). Marked hyponatremia is relatively rare and is due either to hyperglycemia or to hyperlipemia (1092). It has been demonstrated that hyperglycemia lowers plasma Na^+ artificially by 2 mMol/l for each gram glucose increase in the extracellular space (1381) due to the dilution of plasma Na^+ in the water drawn extracellulary by the increased osmolarity of this compartment. Hyperlipemia (frequently encountered in ketoacidosis) is sometimes associated with very low plasma sodium values (157, 1687) because hyperlipemia lowers the proportion of water in the blood from 93% to 85% or even 75% (520). If Na^+ is referred to 1 liter plasma water and not to 1 liter plasma (1687), this error disappears.

Although plasma sodium levels are as a rule within normal limits, total body sodium decreases by approximately 300—800 mMol (75, 78, 1092, 1176)

Plasma chloride concentration is usually normal, although the total amount in the body shows a diminution approximately equal to that of Na^+ (75). Hypochloremia may be encountered in cases of marked vomiting.

Plasma potassium concentration is usually at/or above the upper limit of normal before the beginning of treatment (1101c, 780). Low plasma potassium levels may, however, also be met with (2a, 150, 152, 233, 772, 780, 1061, 1586), even in the absence of insulin treatment. Potassium metabolism in diabetic ketoacidosis will be discussed in the next subchapter.

Blood ketone body and *lactate concentrations* have been dealt with in the previous sections.

Plasma osmolarity determined according to the formula:

$$\text{mOsm/l} = (Na^+ + 10)\times 2 + \\ + (\text{glucose g/l}\times 5.5)$$

shows marked changes. In a study carried out on 610 cases of ketoacidosis (773), hyperosmolarity was found in 52.2% and hypoosmolarity in 6.2% of cases. In 41.4% osmolarity was normal (Table XLVII). In general, hyperosmolarity is greater the more severe is the ketoacidosis. The increase is as a rule moderate (321—350 mOsm/l), rarely exceeding 350 mOsm/l and exceptionally 375 mOsm/l (781c).

TABLE XLVII

Distribution of plasma osmolarity values in 610 diabetic ketoacidosis case before and after 24 hours treatment.

Stage of ketoacidosis	No.of cases	Before treatment			After 24 hours treatment		
		<300 mO sm/l	300—320 mO sm/l	>320 mO sm/l	<300 mO sm/l	300—320 mO sm/l	>320 mO sm/l
Incipient	17	3(3.8%)	39(50.6%)	35(45.4%)	2(2.6%)	63(81.8%)	12(15.5%)
Moderate	163	10(6.1%)	78(47.8%)	75(46.0%)	7(4.5%)	132(80.9%)	24(14.7%)
Advanced	160	7(4.3%)	72(45.0%)	81(50.6%)	5(3.3%)	121(71.6%)	34(21.2%)
Severe	210	18(8.5%)	64(30.4%)	128(60.9%)	6(2.8%)	165(78.8%)	39(18.5%)
Total	610	38(6.2%)	253(41.4%)	319(52.2%)	20(3.2%)	481(78.8%)	109(17.8%)

In the interpretation of plasma osmolarity, account must be taken of the fact that in most cases in which it is normal, a *dysosmolarity* exists produced by the increase in blood glucose and decrease in plasma sodium levels. Analysis of the structure of osmolarity in ketoacidosis shows that it is *predominantly hyperglycemic* (normal Na^+, increased glycemia) or *exclusivelyhyperglycemic* (low Na^+, very high glycemia values), and far more seldom *predominantly hypernatremic* (increased Na^+, slightly increased glycemia). The proportion of these three forms encountered in 610 ketoacidosis cases is given in Table XLVIII. Our data (773, 1092) confirm the high incidence of hyperosmolarity and/or dysosmolarity in diabetic ketoacidosis (559, 560, 972, 1092, 1645) chiefly due to the increase in glucose levels (559, 560, 735, 773, 7816, 972). Fulop (559, 560) considers that consciousness disturbances (deep coma) correlate better with hyperosmolarity than with acidemia.

TABLE XLVIII

Osmolarity characteristics in 319 diabetic ketoacidosis cases with hyperosmolarity

	No. of cases	%
– Predominantly hypernatremic hyperosmolarity ($Na^+ > 147$ mMol/l)	19	5.9
– Predominantly hyperglycemic hyperosmolarity (Na^+ 137 – 147 mMol/l)	176	55.1
– Exclusively hyperglycemic hyperosmolarity ($Na^+ < 137$ mMol/l)	124	38.8

Increased blood *urea* encountered in about 70% of the severe ketoacidosis cases (338, 1092, 1101, 1176, 1586, 1625) is due both to intense protein catabolism and to prerenal failure the consequence of dehydration and hypotension (1092).

9. Potassium metabolism in diabetic ketoacidosis

It is well known that diabetic ketoacidosis is accompanied by marked disturbances in potassium metabolism(2a, 62, 152, 170, 329, 777, 780, 1101, 1453, 1548, 1589). Although the balance method has shown the existence of a marked decrease in total potassium in the body (Table XLIX), brought about by the losses with time (275, 1092, 1589), plasma potassium concentration is usually normal or increased at the beginning of the treatment (152, 338, 685, 772, 1092, 1101). Values greater than 4.5 mMol/l were found by

TABLE XLIX

Approximate potassium deficiency in terms of the degree of ketoacidosis

Degree of ketoacidosis	Approximate K^+ deficiency (in mMo)
Incipient	100 – 150
Moderate	150 – 250
Advanced	250 – 400
Severe	400 – 1000

us (773) in 33.6% of patients with ketoacidosis stage I, in 39.9% in stage II, in 65.1% in stage III and 62.4% in stage IV. The increase in plasma potassium level may be attributed to several factors (Fig. 55) of which the most important are: endogenous protein catabolism (152) brought about by the increased secretion of the catabolic hormones (catecholamines, glucocorticoids, glucagon), intense de-

hydration and prerenal failure (264), and especially decrease of *p*H (264, 772, 773, 1128). It is estimated that a decrease in *p*H by 0.1 unit increases plasma potassium by 1—1.5 mMol/l.

Knowledge of potassium metabolism in diabetic ketoacidosis is of particular importance for instituting correct treatment. The fear of inducing a perilous hyperkalaemia led most clinicians, until recently, to administer KCl in diabetic ketoacidosis at a rate not exceeding the capacity of the kidney to eliminate this cation, estimated at 35—40 mMol/h. Most authors consider (238, 313, 600, 917, 1725) a rate of 10—25 mMol/h and a total dose of 100—200 mMol/24 h as prudent. Experience has shown, however, that these amounts are altogether insufficient in marked potassium depletion (2a, 26, 152, 263, 777, 780, 1092, 1101, 1453). In such cases, for short intervals and under repeated biochemical monitoring, the hourly rate of potassium administration may reach 121 mMol (9 g KCl), without any undue risk. The following arguments lend support to a *rapid* rate of potassium administration in diabetic ketoacidosis: (a) In aproximately 10% of the severe ketoacidosis cases the initial plasma K^+ value may be < 3.5 mMol/l (2a, 152, 234, 780, 1003, 1586), even in the absence of recent insulin treatment. These cases generally exhibit a marked potassium deficiency, encountered especially in ketoacidosis induced by severe infections (1686), inaugural coma or severe digestive (diarrhea) or renal losses (diuretic treatment) (1061). In these cases, the administration of K^+ should be started from the very first hour (777, 780, 1074, 1510), at a rate of at least 51 mMol/h (777); (b) In the cases in which initial plasma potassium concentration is normal or increased, a marked decrease will be noted(Fig. 59) 1 to 2 hours after the administration of insulin and alkaline solutions, since it is known that insulin accelerates the passage of K^+ into the cell (777, 780, 889, 978, 1101b), an effect accentuated by the increase of blood *p*H (2 , 150, 152, 780). Hypokalaemia becomes increasingly evident following the administration of glucose, since it is known that the synthesis of each glycogen gram is accompanied by the deposition of 0.36 mMol K^+; (c) When, during treatment, diuresis is very marked (sometimes exceeding 5 l/24 h) the loss of potassium in the urine may be very great (50—75 mMol/24 h).

Most authors, including those who use high potassium doses, report a high incidence of hypokaleamia during or after the first 24 hours treatment, whereas hyperkaleamia is rare during this period. Both hypokalemia and hyperkalaemia may be encountered when a rigid therapeutic scheme is applied. As long as potassium levels remain $>$ 5 mMol/l the administration of KCl may be stopped or decreased to a very slow rate. The decrease of K^+ below 3.5 mMol/l and especially below 3.0 mMol/l demands an increased rate of administration, in compliance however with two simple but essential rules: (a) KCl must always be administered in a 5% glucose solution or in normal saline (13.5—27 mMol/250 ml), and (b) plasma potassium concentration should be determined (if possible also with ECG control), every 2 or 3 hours.

The amount of K^+ administered in 24 hours, necessary for avoiding accentuated hypokalaemia, is greater the more advanced is the degree of ketoacidosis. The mean dose used by us in 410 cases of severe ketoacidosis was 230 mMol/24 h, compared with 71,5 mMol/24 h in stage I. As may be seen from Figure 84 almost the entire amount of K^+ administered is retained in the body.

10. Insulin treatment in diabetic ketoacidosis (22, 23, 118, 735, 1049, 1092, 1101, 1101b, 1201)

For more than half a century since the introduction of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis, the *route* and *rate* of administration, and the *dose* of insulin have stimulated the greatest controversy. The classical attitude still used in many centers (75, 78, 151, 238, 384, 381, 453, 871, 1049, 1061, 1075, 1117) is that of large doses, starting with 100—200 U (half i.v. and half subcutaneously), continuing with 50—100 U at intervals of 1, 2 or 3 hours according to the clinical and biochemical status of the patient. With such a regimen the doses in 24 hours reach 400—800 U. The mortality rate from diabetic coma in patients undergoing this treatment is about 10% (23, 78, 151, 238, 1074, 1505), without it being possible to assert that this is exclusively due to the way in which insulin was administered. Recently, this attitude has been questioned and other therapeutical schemes proposed in its stead: continuous i.v. administration of large insulin doses (210, 504, 579, 834, 1076, 1243); i.m. administration of small insulin doses, 5—10 U/h (21, 25, 703, 794, 857, 1138, 1469); the association of s.c. and i.v. administration of small hourly doses, of 4—6 U (1117); finally, continuous i.v. perfusion of small doses, 4—6 U (25, 419, 846, 1074, 1107, 1119, 1200, 1460, 1517) or exaggeratedly small doses, 0.5—1 U insulin/h (1257). At the rate used by most clinicians, the total amount of insulin administered in i.v. perfusion is of 100—200 U/24 h. We have been using these amounts for over ten years in the treatment of diabetic ketoacidosis with good results.

The amount of insulin currently used in many medical departments and which figure in most medical text books was proposed because of assumed resistance to insulin attributed to acidosis (1671), to the presence of ketone bodies with an inhibitory effect upon the peripheral utilization of glucose (1313, 1727), to the increased concentration of the counter regulatory hormones (glucagon, glucocorticoids, catecholamines) in the plasma (22, 153, 154, 1371), to anti-insulin antibodies (745, 1479, 1763 a) or to other undetermined hormonal antagonists (1635). Today, it is considered that resistance to insulin in diabetic ketoacidosis is rare (25, 76, 118, 333, 504, 735, 779, 781, 857, 1061, 1629), being met with in approximately 10% of cases (73, 333, 781). Resistance refers to small insulin doses of less than 200 U/24 h. The larger amounts of insulin needed in severe ketoacidosis do not appear to be related to acidemia (25, 118, 779, 781), but probably to intense dehydration and partly to the hypersecretion of counter-regulatory hormones (25, 153, 154, 1146, 1371), without it being possible, however, to speak of an actual resistance to insulin. In 1954, Smith and Martin (1513) showed that no difference exists between the duration of coma, the time required to lower the blood sugar to 300 mg/100 ml, correction of acidosis and the mortality rate in the cases in which the initial insulin dose was of only 80 U i.v. and in those in which 160 or 240 U were administered. The conclusions of Nuttal (1175) and Shaw *et al.* (1468) that large insulin doses administered within the first 2 hours of treatment are not more efficient than small doses, refer to doses exceeding 50 U and not to the very small doses used of late by some of the authors mentioned.

The doses used by us, and which proved efficient in the treatment of

ketoacidosis were, in the four stages of ketoacidosis 94 ± 21 U, 102 ± 29 U, 121 ± 31 U and 189 ± 36 U respectively (779). In severe ketoacidosis 3/4 of the insulin was given i.v. and only 1/4 s.c. The mean dose per hour calculated for severe ketoacidosis was 8 U, a dose which *we* consider moderate and those who use large doses consider small. If we refer to the papers reporting the results of „small insulin doses" (Table L) it will be seen that

TABLE L

Hourly insulin dose proposed by various authors

Author and year	Ref. no.	Route of administration	Hourly dose (units)
Bleicher, 1976	(210)	i.v.	100
Genuth, 1973	(579)	i.v.	50
Keller, 1975	(834)	i.v.	10—70
Pfeiffer, 1975	(1243)	i.v.	36—60
Mirouze, 1976	(1107)	i.v.	6—25
Page, 1974	(1200)	i.v.	3—24
Bauch, 1977	(139 a)	i.v.	8—16
Soler, 1975	(1517)	i.v.	8
Granic, 1977	(626 a)	i.v.	8
Popov, 1977	(1279 a)	i.v.	6—8,9
Clumek, 1975	(333)	i.v.	5
Kidson, 1974	(846)	i.v.	2—6
Semple, 1974	(1460)	i.v.	2—4
Piters, 1975	(1257)	i.v.	0,5—1
Alberti, 1973	(20)	i.m.	5—10
Kitabchi, 1976	(857)	i.m.	5
Moseley, 1974	(1138)	i.m.	1—5
Shaw, 1974	(1496)	i.m.	5
Menzel, 1976	(1074)	i.m. + s.c.	4—20
Mincu, 1977 . . .	(1101) . . .	i.v. (3/4) + s.c.(1/4)	8
Ionescu-Tîrgoviște, 1976,	(779)	i.v. (3/4) + s.c. (1/4)	8

this notion differs from one author to another. Recently, we proposed to use the term of "small doses", "medium doses" and "large insulin doses" for amounts of < 150 U, 150—250 U and > 250 U/24 (781). Analysis of 210 ketoacidosis cases in which the mean insulin amount administered was 189 ± 36 U/24 h, showed that 61.9% (130 cases) required small doses, 31.9% (67 cases) medium doses and 6.1% (13 cases) large doses, occasionally exceeding 400 and even 800 U/24 h (781). Other clinicians (252, 118, 334) also emphasize the existence of about 10% severe ketoacidosis in which small (846, 1460) or exaggerately small doses of insulin (1257) may be altogether insufficient. Our data prove that the constant application of small doses, irrespective of the response obtained, may lead to the loss of a significant number of patients. The measurement of blood glucose concentration at 2 hours after the first insulin dose appears of particular importance. A good response to 20 units i.v. and 20 units s.c. insulin fully justifies repetition i.v. of the same doses at 2 hour intervals until a convenient decrease in glycemia is obtained. A poor response at 2 hours demands an increase in the dose, so that within 24 hours it may be necessary to administer 500—800 U. Repeated measurement of blood glucose at 2 to 4 hours intervals and ad-

justment of the insulin dose to the response obtained appears to be the most reasonable therapeutic approach.

In our cases (781) we found moderate resistance to insulin in approximately 30% of cases and marked resistance in about 6%. This resistance could not be attributed to acidemia as the decrease in blood glucose level calculated per unit insulin administered was similar (about 3 mg/100 ml/2 h) at [H^+] concentrations ranging between 41 and 91 mMol/l. On the other hand, the effectiveness of insulin showed a net decrease (1.6 mg/100 ml/2h/unit insulin) in the patients with vascular collapse or a severe intercurrent infection.

The small or moderate insulin doses recommended by us in most cases have the advantage of avoiding the severe accidents which can result from large doses: hypoglycemia, hypokalaemia, cerebral oedema and vascular collapes (see below). On the other hand, the small doses used of late ensure a plasma insulin level of 20 to 200 U/ml, which is the optimal level for promoting the intracellular transport of glucose (321 a, 1510). Our data have shown that a hypoglycemic effect can be obtained not only by continuous i.v. perfusion of insulin but also by intermittent administration every 2 hours of a 20—40 units, associated with small, s.c. initial doses which have the drawback of poor resorption in the event, albeit rare, of vascular collapse (194). The i.m. administration of insulin (1—2 h half life as against 4 h for s.c. insulin) may be useful but we have not used it. The two hours interval between administrations of insulin is justified by the decrease in blood glucose level found at 30 minute intervals during the 2 hours after a single i.v. dose of insulin (Fig. 85). The proponents of continuous i.v. perfusion of insulin, arguing on the grounds of the brief half life (4—5 min) of insulin administered by the i.v. route (1632), should also bear in mind that the hypoglycemic effect of insulin continues after its disappearance from the circulation (118, 332, 333, 334, 699, 778, 1100a, 1101), presumably because of its persistence at the receptors. This is particularly important as intermittent i.v. administration of insulin may be performed in any medical service. On the other hand, continuous i.v. perfusion has certain technical drawbacks: it requires a pump with an adjustable output as the drop by drop administration has a variable output; unexpected interruption of the perfusion may deprive the body of insulin, the main therapeutic factor in ketoacidosis; the adsorbtion of insulin to glases, polyethylene or even rubber tubes (denied by some authors) demands the addition of human albumin or other macromolecules (118, 194, 1240).

In conclusion, approximately the 200 U insulin necessary for the equilibration of severe ketoacidosis will be administered by the i.v. route in 20U doses at 2 hours intervals during the first 12 hours (up to disappearance of the ketone bodies) combined or not with an initial s.c. dose of 20 U. In the next part of treatment the i.v. doses of 20 U will be administered at increasing intervals of 4 to 6 hours and combined with the administration of s.c. doses, i.e. 3/4 of the 24 hour dose is administered by i.v. route and 1/4 by s.c. route; after 24 hours the s.c. route alone is used (1100a, 1101b).

It should be borne in mind that apart from its hypoglycemic effect, insulin also acts upon the heart (1202), accelerating the cardiac rate and accentuating postural hypotension (irrespective of the decrease in glycemia), and influences electrolyte balance, especially of K^+ and Na^+. Sodium re-

tention in the course of insulin administration (1409), is well known and explains "insulin oedema". Sodium retention appears to be linked to removal of the natriuretic effect of glucagon, whose concentration initially increases in ketoacidosis (77, 1546). The known antiketogenic effect of insulin is due to stimulation of β-hidroxybutyrate utilization (1475).

11. Water, electrolyte and buffer replacement

As shown in Table LI the mean water and electrolyte deficiencies, especially Na^+, Cl^- and K^+, are very great in severe ketoacidosis. These deficiencies must be repaired as soon as possible, by the i.v. route. Water losses and electrolyte depletion, predominantly extracellular(Na^+, Cl^-) should be replaced within the first 24 hours. The intracellular ion deficiency of phosphorus, Mg^{++} and especially K^+ must be restored in a proportion of approximately 2/3 in the first 24 hours. The remaining K^+ depletion can only be replaced during the next few days, parallel to recovery of destroyed cellular structures and glycogen reserves of the organism.

The solutions used for rehydration will be chosen so as to correct the water deficiency and to replace Na^+, Cl^- and HCO_3^- (the main buffer of the organism) losses. In the Clinic of Nutrition and Metabolic Diseases the electrolytic solutions listed in Table LII are used. In the case of hypernatremic hyperosmolarity, THAM solution or normal saline diluted in a 2:1 proportion with distilled water is also used. The administration of glucose solutions (5%, or 20%) is considered of importance in the treatment and is fully justified theoretically as may be seen further on; however, it may be noted that due to the metabolism of the glucose these solutions bring to the body an equivalent amount of water free of electrolytes.

TABLE LI

Mean water and electrolyte losses estimated in 410 ketoacidosis cases

	Losses/kg body weight	Total losses mean ± S.D.
Water (ml)	72	5040 ± 2200 ml
Na^+ (mMol)	11	770 ± 326
Cl^- (mMol)	8.7	609 ± 321
K^+ (mMol)	7.2	504 ± 321

TABLE LII

Electrolyte solutions used in the treatment of diabetic ketoacidosis

Solution	Content of Na^+	Content of Cl^-	Content of CO_3^-	Total mMol/l
Normal saline (NaCl 5 g/l)	150	150	—	300
Alkali solution:				
— Hypertonic (NaCl 10 g, Na_2CO_3. 10 H_2O, 5 g/l)	206	171	17.4	395
— Isotonic (NaCl 7.5 g, Na_2CO_3. 10 H_2O, 5 g/l)	163.2	128.3	17.4	309
— Hypotonic (NaCl 5 g, Na_2CO_3. 10 H_2O, 5 g/l)	119	85	17.4	222
Na bicarbonate solution (14 g/l)	166.6	—	166.6	333

As the solutions used in the treatment of ketoacidosis have a different osmolarity, ranging between 222 and 395 mOsm/l, their choice will be dictated by plasma osmolarity values. The greater frequency of plasma hyperosmolarity encountered in severe ketoacidosis has led many clinicians (260, 261, 548, 1049, 1074, 1427) to prefer *hypotonic* solutions, and others (21, 23;

24, 25, 118, 381, 383, 931, 972, 1061) exclusively *isotonic* electrolytic solutions, although an uniform approach may lead to severe complications, due to the decrease in plasma osmolarity, such as vascular collapse (972, 1074) and cerebral oedema (69, 524, 697, 773, 781e, 997, 1061, 1092, 1101, 1681, 1769). We believe that this can be avoided if the hypotonic solutions (and in some cases even the isotonic) are reserved for the cases in which hyperosmolarity is of hypernatremic origin. As already mentioned this event was encountered by us in 5.9% of 319 ketoacidoses in which there was hyperosmolarity (773, 781 c). In contrast, in the cases in which hyperosmolarity was predominantly hyperglycemic (55.1% of our cases) and especially when hyperosmolarity was exclusively hyperglycemic (38. 8% of our cases), the use of *hypertonic* electrolytic solutions appears to be the most rational. These solutions have several advantages: they avoid an abrupt fall in osmolarity when the response to insulin is good and blood glucose values decrease; they maintain the circulatory volume (preventing the onset of collapse) and the extracellular volume in general (preventing cerebral oedema); they can correct the metabolic acidosis whose deleterious effect on the myocardium (negative inotropism) and on the peripheral circulation (vasodilatation) is well known (25, 977, 1101, 1101b, 1168, 1679, 1729). The high risk of severe acidosis cannot be questioned (1281), especially when associated with shock (277, 1608, 1722).

Another problem much discussed of late is that of the administration of *alkali*. As elimination of ketone bodies from the circulation takes more than 10 hours, and in the case of marked acidaemia ($pH < 7.20$) most buffer bases in the organism have already been depleted, the control of acidosis becomes an important therapeutic objective (10, 25, 76, 118, 167, 285, 505, 780, 781c, 1101c, 1092, 1097, 1138, 1200, 1460). It is worthy of note that most of the authors who deny the usefulness of alkali treatment (846, 855, 1049, 1050, 1052) refer to cases, the great majority of which are not severe ketoacidosis but rather incipient or moderate ketoacidosis, whose mortality rate is around 20% (846, 855).

Almost all clinicians recommend the cautious use of alkali in severe ketoacidosis but they refer to sodium bicarbonate solutions which have indeed many drawbacks that have led us to replace them by other alkali solutions, based upon hydrated Na carbonate with 10 molecules water (Table LII). On comparing alkali solutions contains 5 g $Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$ with 1.4% bicarbonate solutions (the most frequently used) it can be seen that in the latter the buffer base (HCO_3^-) concentration is approximately six times greater. In this situation the administration of a bicarbonate solution will produce rapid extracellular alkalinization, with the following consequences: (A) Lowering of the pH in the cerebrospinal fluid (CSF) (1180), (1281), due to the increase in pCO_3^- that diffuses more rapidly through the blood-brain barrier than HCO^+ (1111, 1522), whose increase in the CSF occurs with a latency of several hours when compared with extracellular fluid (76). As HCO_3^- is the major buffer in the CSF, an increase in carbonic acid without a parallel increase in $[HCO_3^-]$ will accentuate the acidosis in the CSF. A slight increase in CSF acidemia does not however alter the state of consciousness (76) as suggested by Posner (1281), provided acid-base shifts do not take place abruptly. Decrease in the CSF pH might account for the respiratory disturbances that sometimes develop within the early phase of treatment of

severe ketoacidosis. (B) Rapid correction of extracellular acidemia may shift the oxyhaemoglobin dissociation curve to the left, accentuating tissue hypoxia. It is known that in ketoacidosis red cell 2, 3-DPG values are low (158, 159, 642); this intermediate of the glycolytic pathway may modify the affinity of Hb for O_2 (160, 162). In high concentrations it facilitates the release of O_2 in the tissues. Decrease in 2, 3-DPG concentration brings about a shift of the oxyhaemoglobin dissociation curve to the left, increasing the affinity of Hb for O_2 and rendering its release in the tissues more difficult (160, 162, 1061). In diabetic ketoacidosis the oxyhaemoglobin dissociation curve tends to be normal owing to the concomitant effect of acidemia (which, by the Bohr phenomenon displaces the curve to the right) and the decrease in 2,3-DGP (shift of the curve to the left). The administration of alkali in large amounts and sufficiently rapidly to increase the ϕH, removes the protective effect of acidaemia, increasing the affinity of Hb for O_2 and augmenting tissues hypoxia (150, 151). This may have two results: the induction of lactic acidosis (130, 781 a, 1684, 1685) and an increase in the cerebral blood flow, with increased interstitial pressure and the risk of cerebral oedema (911). (C) In the initial hypokalaemia which is often found an increase in the ϕH will bring about an additional decrease in K^+ (264) precipitating the onset of severe arrhythmias (1061). (D) Finally, the use of large amounts of Na^+ bicarbonate may induce hypernatraemia (1092) or post therapeutic hypochloraemic metabolic alkalosis (1101).

The alkaline solutions used by us avoid all the disadvantages of sodium bicarbonate, firstly due to the lower buffer basecontent (Na_2CO_3 transformable in to HCO_3^-). One litre of isotonic bicarbonate solution (14 g/l) contains 166 mMol HCO_3^-, whereas 1 litre of our alkaline solution irrespective of the type (hypertonic, isotonic or hypotonic) contains only 17 mMol $CO_3^=$. This will allow for a slow increase in ϕH, produced not so much by the exogenous supply of buffer base as by the renal production of HCO_3^-, under conditions of ketogenesis blocking (decrease in the effort of the tubular cell to eliminate H^+) and covering the existing electrolyte deficiencies. Under these conditions, decrease of ϕH in CSF, accentuation of tissue hypoxia and aggravation of hypokalaemia are abviously avoided, and the latter metabolic alkalosis is virtually nonexistent.

In cases in which marked hypernatremia is a feature, THAM solution may be used in doses of 0.5—1.0 mMol/kg body weight/h, with a 24 h dose of 3.8—8.9 mMol/kg body weight(1320). Its alkalinizing strength is weaker than that of Na bicarbonate or lactate (786, 1155, 1101) and this is an advantage. Since it dissociates more in the intracellular than the extracellular compartment it may give rise to intracellular hyperosmolarity (1155).

In conclusion, our therapeutic approach aims at correcting the electrolyte deficiency and metabolic acidosis concomitantly. It is based upon continuous assessment of plasma osmolarity (as absolute value) and osmolar structure (Na^+, Cl^- and K^+ concentrations, blood glucose). In *hypernatremic hyperosmolarity* (the only hyperosmolar state due to electrolyte excess) we administer a relatively small amount of insulin (as a rule blood glucose concentration is slightly increased), and prefer to correct the acidemia with isotonic alkaline solutions (222mOsm/l) and dilute the increased plasma sodium with 5% glucose solution to which insulin is added (1 U insulin/2 g glucose). Although normal saline (the usual ve-

hicle for potassium) is isotonic with plasma, it is administered because its osmolarity is lower than that existing in plasma. In *predominantly hyperglycemic hyperosmolarity*, the insulin amounts that have to be administered are very great in terms of the blood glucose level. Acidemia is corrected with isotonic alkaline solutions (309 mOsm/l). Normal saline is the main rehydration solution and solvent for KCl. Glucose is introduced from the moment at which blood glucose concentration falls below 300—400 mg/100 ml. In *exclusively hyperglycemic hyperosmolarity* the first therapeutic measure consists of large insulin doses to lower blood glucose levels progressively. As in such cases plasma Na^+ values are low, abrupt diminution of plasma osmolarity has to be avoided by infusing hypertonic alkaline solutions (395 mOsm/l), which also correct the acidemia, and normal saline. When blood glucose falls below 300 mg/100 ml, hypertonic glucose solutions should be infused.

The mean amount of fluids administered in the four stages of ketoacidosis and the amounts of electrolyte in the respective solutions (KCl is also included) are given in Table LIII. It can be seen that the contribution of the electrolytes to the osmolarity of the rehydration solutions is close to the osmolarity of normal plasma, although during treatment hypertonic rather than hypotonic solutions were used. This is due to the large quantity of glucose solutions administered. Metabolism of the glucose leaves an equivalent amount of water, which dilutes the excess of electrolytes supplied by the hypertonic alkaline solutions. This explains why the complications of an abrupt fall in plasma osmolarity (vascular collapse, cerebral oedema) have virtually never been encountered in the 610 cases of diabetic ketoacidosis reported by us (780).

TABLE LIII

Fluid and electrolyte (Na^+, K^+, Cl^-, CO_3^-) supply in the four stages of ketoacidosis in first 24 hours

	Stage I Mean±SD	Stage II Mean±SD	Stage III Mean±SD	Stage IV Mean±SD
Normal saline (ml)	1030±510	1230± 630	3405± 926	4320±1230
Hypertonic alkaline solution (ml)*	350± 78	502± 116	1010± 420	1507± 572
Isotonic alkaline solution (ml)**	236± 70	315± 81	302± 151	479± 172
Hypotonic alkaline solution (ml)***	—	—	116± 86	210± 96
Potassium from KCl (mMol)	73± 20	96± 26	141± 36	237± 72
Glucose solution, 5%, 10%, 20% (ml)	834±270	959± 315	1464± 720	712± 936
Glucose (g)	117	140	228	405
Total fluid (ml)	2450±628	3106±1050	6342±1620	9228±2150
Total electrolyte (mMol)	674	864	1849	2597
Mean osmolarity of fluids administered (mOsm/l)	275	278	293	281
CO_3^- (mMol)	10.1	14.2	24.8	38.2
n	77	163	160	210

* 395 mOsm/l; ** 309 mOsm/l *** 222 mOsm/l.

12. The role of glucose solutions in the treatment of ketoacidoses

The administration of glucose during the treatment of diabetic ketoacidosis has four objectives: (1) to avoid hypoglycemia, (2) to inhibit ketogenesis, (3) to prevent a sharp decrease in extracellular osmolarity, and (4) to prevent the complications of the latter: cerebral oedema and vascular collapse.

When rehydration is carried out correctly, the effectiveness of insulin is obvious in nearly all cases. Nevertheless, it should be mentioned that starting from the same blood glucose levels and using the same insulin dose and route of administration, plasma glucose concentration may decrease at greatly differing rates. In cases with a rapid response, the development of *hypoglycemia* may raise difficult problems in patients with coronary disease or elderly subjects (21, 25, 780, 846, 1092, 1200). For this reason glucose must be added whenever, during the first 10—12 hours, ketonemia persists and blood glucose concentration falls bellow 300 mg/100 ml. When blood glucose has already fallen bellow 200 mg/100 ml, the insulin will have to be added to glucose solution (1 U per 2.5—3 g glucose v.s. 1 U per 2 g glucose, when blood glucose is > 400 mg/100 ml).

The *antiketogenic effect* of glucose has long been known (290, 876, 1109). The intracellular availability of glucose (ensure by the glucose plus insulin infusion) not only blocks ketogenesis but also accelerates combustion of ketone bodies (70.1092). Mirouze *et al.* (1106) observed a significant relationship between the hourly input of glucose and the duration of ketosis. At an input of 9.5 g glucose/h, ketonemia persisted for 11.7 h as against only 7 h in the cases in which 25.6 g glucose/h was administered. Decrease of blood glucose level with persistance of acidemia demands the immediate introduction of large amounts of glucose. We would recommend 300 g/24 h, particularly as this is the only energy supplied to a patient with severe ketoacidosis (1101b).

The abrupt decrease of plasma osmolarity is one of the most severe disturbance that may occur in the treatment of diabetic ketoacidosis. It is brought about by the fall in blood glucose concentration, particularly in patients presenting with hyponatremia and in whom rehydration is performed with hypotonic electrolyte solutions. Decrease of the extracellular volume and, implicitly, of the plasma volume, may precipitate the onset of *vascular collapse*, a severe complication which is indeed generally introgenic (24, 25, 191, 383, 779, 1049, 1061, 1092, 1101, 1117) but generally considered "inexplicable".

The second complication brought about by a sharp decrease in plasma osmolarity is *cerebral oedema* (69,327, 429, 430, 448, 524, 779, 780, 781 a, 1101, 1061, 1072, 1081, 1092, 1101 a, 1530, 1681, 1769). Its pathogenesis still remains obscure. It is believed to be due to an intracellular/extracellular osmolar imbalance produced by the more rapid fall in extracellular than in intracelullar osmolarity; the resulting osmolar gradient displaces water from the extracellular towards the intracellular space. In the brain, which occupies a fixed space, this will lead to an increase in the pressure of the interstitial fluid and CSF, whith a negative effect on cerebral functions (328). It is obviously essential to prevent a sharp fall in plasma osmolarity and this can be achieved by the use of hypertonic electrolyte solutions and the addition of glucose from the time when blood glu-

cose concentration falls below 300 mg/100 ml. Experiments carried out on laboratory animals (327, 1291) have shown that a decrease in blood glucose concentration, after glucose infusion has been discontinued, raises intracranial pressure. In man, during the treatment of ketoacidosis glucose levels and extracellular osmolarity decrease in parallel with an increase in CSF pressure (328). It is assumed that glucose, as well as the polyol pathway compounds (sorbitol and fructose) persist in brain cells even when blood glucose levels have fallen, giving rise to an osmolar gradient that displaces water towards the brain cell compartment, increasing intracerebral pressure(328, 579). Moreover, tissue hypoxia with a decrease in aerobic metabolism permits intracellular accumulation of certain ions, such as Na^+, K^+, Cl^- or of certain "idiogenic osmoles" of undetermined nature (69, 118). The intracerebral accumulation of active osmotic products appears to depend on the administration of insulin as cerebral oedema does not develop when the decrease in blood glucose is achieved by peritoneal dialysis (118). The role of a too rapid alkalinization with accentuation of tissue hypoxia and increase in cerebral blood flow (911) and CSF pressure has already been discussed. Finally, hyponatremia appears to play an important role in cerebral oedema (448, 773, 1072). Duck *et al*. (448) showed, with reference to the published data and four of their own cases, that hyponatremia is characteristic of patients with cerebral oedema, and is particularly notable at the time when oedema develops. This is due, as already mentioned, to the use by some clinicians of hypotonic electrolyte solutions, regardless of plasma sodium levels.

Although cerebral oedema may be reversible (448, 1081) it is an extremely severe complication, accounting for many of the "inexplicable" deaths in the course of the treatment of ketoacidosis, especially within the first 24 hours. Clinically, it is manifested by alteration of the state of consciousness, and is accompanied by signs of raised intracranial pressure, such as hyperthermia, papilloedema, dilatation of the pupils etc. (117). In this situation several therapeutic measures may prove useful: infusion of hypertonic mannitol solutions (20%) (1.5—2.0 mg/kg body weight) (111); oxygen to correct the decrease in 2,3-DPG concentration and impaired oxygen delivery to the tissues. A decrease in pCO_2 (which can be induced mechanically by hyperventilation) improves CSF acidemia (1180, 1281), reducing cerebral blood flow (696, 911, 1044a); i.v. administration of 4 mg dexametazone every 6 hours may be useful (544, 1044 a, 1751).

As the results of treatment of cerebral oedema are uncertain particular attention should be paid to its prevention which can be acheived by complying with the following principles: avoidance of a rapid fall in blood glucose levels; commencement of glucose infusion whenever blood levels fall below 300 mg/100 ml; avoidance of hypotonic solutions; administration of hypertonic electrolyte solutions to hyponatraemic cases; avoidance of the abrupt alkalinization which is brought about by the use of sodium bicarbonate.

In order to illustrate the contribution of glucose to the treatment of severe diabetic ketoacidosis here are some of our conclusions (1101 a) resulting from the analysis of 276 cases in which large quantities of glucose were administered (group *a*: 378 ± 37 g/24 h) compared with 61 cases of comparable severity in which small amounts of glucose were given (group *b*: 128 ± 32 g/24 h). Ketosis disappeared

within 12 ± 4 hours in group *a* as against 20 ± 6 h in group *b*; hypoglycemia (blood glucose < 60 mg/100 ml) developed more frequently in the first 24 h of treatment in group *b* (18 of 61 cases) than in group *a* (3 of 276 cases); cerebral oedema, absent in group *a* was encountered in 2 cases in group *b*; vascular collapse occured in 12 of 276 cases in group *a* and 16 of 61 cases in group *b*; finally, plasma lactate determined after 24 h treatment was higher in group *b* (2171 ± 620 mMol/l)than in group *a* (1452 ± 523 mMol/l).

13. Practical management of severe ketoacidosis

The diagnosis of severe ketoacidosis is not difficult, especially when the patient is known to be a diabetic. Marked asthenia, signs of dehydration, Kussmaul respiration and especially the smell of acetone on the breath points to the diagnosis; measurement of urine glucose and ketones can confirm this rapidly. Emergency determination (blood glucose, Na^+, K^+ Cl^-, blood ketone bodies, lactatte, pyruvate, urea and especially the acid-base balance, the most adequate being the ASTRUP micromethod) permit diagnosis of the patient in one of the four stages of ketoacidosis, which determines the measures that have to be taken. Until the first results are obtained (approximately 30 minutes), 20Ucrystalline insulin are given through the needle used for withdrawing blood for the tests, and an infusion is started with 250 ml normal saline, followed by 250 ml hypertonic or isotonic alkaline solution (at a slow rate) and continued with 500 ml normal saline. As soon as the results come, the treatment is adjusted to the appropriate regimes. If blood glucose is very high ($> 7-800$ mg/100 ml) another 20 U insulin are added i.v. and the dose repeated every 2 hours until the ketone bodies disappear from the blood and the blood glucose level decreases below 400 mg/100 ml. The subsequent insulin doses should be administered by i.v. route at 4—6 h intervals, and gradually substituted during the last 12 h by s.c. administration provided the haemodynamic disturbances have been corrected in the meantime. Vascular collapse impairs the absorption of insulin administered by the s.c. route. Moreover, the quantities not absorbed during the period of marked hypotension will act later, at the moment when blood glucose has reached acceptable levels, and may produce hypoglycaemia with its severe side effects.

For about 4 hours, the period in which blood glucose concentration stays at values $>$ 400 mg/100 ml, normal saline should be used (500—750 ml) alternating with 250 ml alkaline solution, hypertonic when plasma Na^+ is < 140 mMol/l, isotonic when plasma Na^+ is 140—150 mMol/l, or hypotonic when Na^+ is $>$ 150 mMol/l. After about 4 hours (or sooner if the initial blood glucose level was $<$ 400 mg/100 ml and has diminished in the meantime to $<$ 300 mg/100ml, or later if blood glucose $>$ 400 mg/100 ml), other rehydration solutions are added: 5% glucose (when blood glucose is 300—400 mg/100 ml) or 20% (when blood glucose has fallen below 300 mg/100 ml). After 2—5 h treatment (sooner if the initial K^+ was $<$ 3.5 mMol/l, later if the plasma K^+ has not fallen below 4 mMol/l) 1—3 g KCl is added to the normal saline or to the 5% glucose solution, as described above. The rate of infusion in the first two hours should be 1—1.5 l/h (except for the elderly, cardiac or hypertensive patients) and then slower, being continued as a rule for 12—16 hours. During this period

the signs of dehydration disappear and arterial pressure becomes normal. An increase in diuresis above normal values suggests that the infusion should be stopped (308). As may be seen from Table LIV, which gives the mean amounts of fluids, K^+ and insulin used in the treatment of severe ketoacidosis, half of the solutions used (approximately 10 litres in 24 h) consist of normal saline, 1/4 are alkaline electrolyte solutions and 1/4 are glucose solutions.

In some cases (from the beginning or during the course of the treatment) the following may be necessary: hydrocortisone hemisuccinate (250—500 mg/24 h) in case of vascular collapse (pressor amines or their derivatives are contraindicated); THAM solution (in

TABLE LIV

Mean amounts of fluids, KCl and insulin necessary for the treatment of severe diabetic ketoacidosis

Insulin	190 U
Potassium	230 mMol
Normal saline	5 000 ml
Alkaline solution	2 500 ml
Glucose solution	2 500 ml

case of marked hypernatremia); cardiotonics (Lanatoside C i.v., 0,25 mg at 8 h) in case of heart failure; antibiotics (in case of decompensation due to infection, even when the patient is not febrile; in the elderly antibiotics should be administered as a general rule).

14. The complications and prognosis of diabetic ketoacidosis

Apart from the complications already mentioned (vascular collapse, hypoglycaemia, cerebral oedoema, hypokalaemia), which may be considered as iatrogenic disturbances, other complications may develop which depend upon the patients general health and the severity of the fluid, electrolyte, metabolic and acid-base disturbances. This category includes: myocardial infarction (816), which may be both the cause and the consequence of ketoacidosis; cerebral vascular accident which may likewise be the cause or the consequence of ketoacidosis; acute renal failure (in deep coma, extreme dehiydration or oliguria refractory to the treatment); lactic acidosis (the consequence of tissue hypoxia, hepatic alterations and the administration of bicarbonate solutions) is rare but extremely dangerous (1049).

A recently described complications is diffuse intravascular coagulation (DIC) or *consumption coagulopathy* (907, 1157, 1606) which is characterized by excessive consumption of coagulation factors, especially thrombocytes, fibrinogen, factors V, VII and others, in areas of the microcirculation where a thrombotic process has developed. Larcan (907) found 18 cases published in the literature to which he added 4 ketoacidotic cases of his own, forming part of 112 consumption coagulopathies diagnosed in an intensive therapy unit. His 4 cases were diagnosed out of a group of 78 cases of diabetic acidosis (57 ketoacidosis and 19 lactic acidosis).

The clinical picture (907, 1606) suggestive of a consumption coagulopathy includes a haemorrhagie syndrome (haematuria, gastrointestinal haemorrhage, purpura) arterial or venous, superficial or deep thrombosis, renal impairment with glomerular disturbances, liver involvement of the necrotic type, pulmonary involvement ("lung shock") or inexplicable neurologic disturbances (prolonged coma, convulsions, hemiplegia).

The laboratory features comprise a decrease in fibrinogen and thrombocytes (below 100 000/mm^3), modified elements of the prothrombin complex (decrease of prothrombin, proaccelerin, proconvertin and Stuart factor). These features characterise the consumption of these factors in the process of disseminated intravascular coagulation, induced by association of some of the following: acidosis (increased coagulability), dehydration (haemoconcentration of the coagulation factors), collapse and hypoxia (altered vascular endothelium) occuring in patients who already have an abnormal blood lipid pattern, platelet adhesiveness and aggregation, and microangiopathic alterations.

The mortality rate from diabetic coma varies greatly, in most reports, even recent ones, with an average of 5 to 15%(25, 78, 151, 238, 292, 338, 685, 834, 846, 855, 1032, 1074, 1176, 1515). The fact that the mortality rate may increase to 20% or more (846, 855, 1176) or may fall below 2% (1200, 1426) or even below 1% (779, 780), emphasizes the importance of flexibility of treatment, and full knowledge of the pathophysiology of ketoacidosis. High death rates, communicated by some authors, are partly due to inclusion within the coma mortality figures of all deaths occuring in diabetics hospitalized with severe ketoacidosis. We consider that death occurring in a patient with myocardial infarction or cerebral vascular accident that induced a ketoacidosis, which may often be corrected by treatment, should be attributed to the former (infarction or cerebral vascular accident) and not to diabetic ketoacidosis. On the other hand death from cerebral oedema, hypokalaemia, vascluar collapse, heart failure or myocardial infarction (caused by incorrect therapy) occurring during treatment of ketoacidosis, should be attributed to diabetic coma.

Chapter 13 — LACTIC ACIDOSIS concerns the biochemical significance of lactate and pyruvate, their production and utilization in the body, methods of determination and values recorded in the normal individual. The second part of the chapter discusses the criteria used for defining *hyperlactataemia* and *lactic acidosis*, as well as the different classfication proposed and the known oetiologic factors. The nondiabetic lactic acidosis encountered in medical practice are then discussed: acute stress accompanied by shock, acute diseases of the liver and cirrhosis, alcoholic intoxication, leukaemia and other neoplasia, congenital enzymopathies and "essential" lactic acidoses. Diabetic lactic acidoses, especially those produced by phenformin are discussed more fully, with emphasis on associated precipitating factors. The relation between lactic acidosis, diabettic ketoacidosis an and hypoglycaemia is emphasized.

Four successive sections deal with the clinical picture of lactic acidosis, the biochemical picture of lactic acidosis, the evolution, complications and prognosis, and finally the treatment of lactic acidosis. As none of the therapeutic means available today (glucose and oxygen, carbon dioxide, methylene blue, enzymatic treatments,intensive alkalinization, and hemodialysis) confer the certainty of a favourable outcome, it is particularly important that the diagnosis should be established before lactic acidosis becomes too severe.

Chapter 14 — METABOLIC ACIDOSIS IN CHRONIC RENAL FAILURE begins by giving a definition of renal acidosis and assessing this con-

ditions in the course of the various renal disorders that have reached the stage of chronic renal failure with clinical manifestations that may be attributed to the acid-base disturbances concerned. In the section on alteration of the acid-base parameters there are analyses of alterations in of particular plasma components (increased phosphate and sulfate concentrations) and especially urinary changes (decrease in titratable acidity and ammonia secretion). The relationship between the metabolic acidosis of renal origin and glomerular filtration rate is then shown, with emphasis on the compensation mechanisms that bring about the insidious onset and of certain minimal but simple acid-base disturbances.

In a further section we show that the mechanism of production of metabolic acidosis in chronic renal failure is linked both to glomerular disorders (decreased glomerular filtration or urinary buffers) and to tubular disorders (decrease in the synthesis and urinary elimination of ammonia associated to a certain extent with insufficient tubular bicarbonate regeneration).

Finally the treatment of acidosis in chronic renal failure is discussed. The measures which have to be taken to improve the renal function and those aiming at correcting acidosis by lowering the exogenous supply of potential acids by an adequate diet are described.

Chapter 15 — RENAL TUBULAR ACIDOSIS defines the pathophysiological bases of the renal acidoses; the pathogenetic classification of tubular acidoses is also described differentiating proximal (type II) from distal tubular acidosis (type I), each being either primary (idiopathic) or secondary to aquired disorders.

The various pathogenetic forms of renal tubular acidosis are analyzed systematically (proximal, distal, primary and secondary), discussing their clinical manifestations, biochemical features, mechanism of production and treatment. Particular attention is paid to primary proximal tubular acidoses associated with certain complex disturbances in tubular transport (Fanconi syndrome, Lowe syndrome, Lignac syndrome and Wilson's disease), and to tubular acidoses secondary to various lesions of a toxic, immune, metabolic and functional nature.

Chapter 16 — RESPIRATORY ACIDOSIS undelines the problems arising in respiratory failure because of the presence of three distinct conditions: hypercapnia, acidaemia and hypoxia. The various pathophysiological mechanisms that produce respiratory failure (distribution and diffusion disturbances, vascular by-pass and alveolar hypoventilation) are described, showing however, that respiratory acidosis is almost exclusively encountered in the latter two stats. A further description is given of the causes of alveolar hypoventilation in pulmonary diseases (obstructive or restrictive), diseases affecting the thoracic cage (obesity, kyphoscoliosis, ankylosing spondylitis), alterations in the respiratory centre (primary in hypoventilation, narcolepsy, narcotic or barbiturate overdosage,head injuries, bulbar poliomyelitis), and inter ruption of nervous and neuromuscular conduction (poliomyelitis, polyradiculoneuritis, *myasthenia gravis*, lateral amyotrophic sclerosis and diaphragmatic disorders).

In the section on the biochemical features of patients with chronic respiratory acidosis stress is laid on the heterogeneity of the acid-base disturbances encountered in such cases, incluiding simple, compensated or decompensated respiratory acidosis, or

those associated with metabolic alkalosis or acidosis. In the pathophysiology of the clinical picture (nervous,cardiovascular, gastrointestinal manifestations) attention is drawn to the difficulty of attributing the signs and symptoms to respiratory failure *per se* or to the respiratory acidosis it brings about. In the presence of both conditions the therapeutic measures taken must aim both to improve the respiratory function and also to correct the "hidden" electrolyte disturbances of respiratory acidosis.

Chapter 17 — RESPIRATORY ALKALOSIS starts with the definition of the fundamental mechanism of production of this acid-base disturbance, i.e. *hyperventilation*. The causes of alveolar hyperventilation are divided into the following categories: (a) hyperventilation due to hypoxia of pulmonary origin, including various types of respiratory failure caused by diffusion, vascular by-pass or distribution disorders; (b) hyperventilation due to hypoxia of extrapulmonary origin which comprises the following conditions: altitude hyperventilation, anaemia, shock, heart diseases, hyperkinetic syndromes, cirrhosis of the liver and chronic hepatitis; (c) compensatory hyperventilation in metabolic acidosis; (d) hyperventilation of central origin (psychogenic, due to lesions of the brain stem, to hyperthermia, in some intoxications, pregnancy, burns etc.); (e) induced hyperventilation (voluntary or for diagnostic or therapeutical purpose), assisted respiration, extracorporeal circulations.

The section on the pathophysiology of the alkalosis which is produced by alveolar hyperventilation deals with ion exchanges in the intra- and extracellular spaces, the compensatory hyperproduction of lactic acid and increased renal bicarbonate elimination.

The biochemical features of respiratory alkalosis and the therapeutic methods used are discussed in the last part of the chapter.

Chapter 18 — METABOLIC ALKALOSIS brings to a close Part II of the volume. Criteria required for the definition of the various forms of metabolic alkalosis are presented .The mechanisms of immediate and long-term regulation participating in this acid-base disorder are given, with particular emphasis on the factors that increase the renal threshold of tubular bicarbonate absorption and maintain metabolic alkalosis: increased pCO_2, low plasma K^+, mineralocorticosteroid hormone excess and hypochloraemia. The mechanism of respiratory regulation of a metabolic alkalosis is also discussed.

The aetiological classification of metabolic alkaloses includes metabolic alkalosis due to an increased exogenous supply of base (ingestion or i.v. infusion of alkaline substances, plasma infusion, extracorporeal dialysis); metabolic alkalosis due to an increased supply of endogenous base (osteolytic diseases, rapid correction of a respiratory acidosis, postacidoctic metabolic alkalosis); metabolic alkalosis following increased renal production of bicarbonate (excess mineralocorticosteroids, Cushing's disease, primary and secondary hyperaldosteronism, hyperchloremia); potassium depletion (following intra and extracellular ion exchange and increased tubular reabsorption of HCO_3^-) encountered in numerous circumstances: gastrointestinal or renal losses; metabolic alkalosis caused by H^+ loss, vomiting, gastric aspiration; metabolic alkalosis produced

by contraction of the extracellular space (in diuretic treatment and hypertonic dehydration).

The sections which follow deal with the clinical syndrome with its neurological manifestations, disturbances of neuromuscular excitability, cardiac manifestations, respiratory and renal alterations and the modified oxyhemoglobin dissociation curve. In the biochemical description of metabolic alkalosis particular attention is paid to hypokalaemia and hypochloraemia, as well as to urinary pH changes.

The chapter ends with a discussion of the treatment of metabolic alkalosis in which, apart from treatment of the cause, therapy has to be applied to correct hypovolaemia, hypochloraemia, hypokalaemia if they exist and acidifying solutions may also be indicated.

Contents

Part one

1. The fundamental principles of physico-chemical equilibria involved in acid-base reactions

1. Introduction 29
2. Properties of the water molecule 30
3. Electrolyte dissociation 33
4. The physical principles of gas exchanges 33
   a) Diffusion of gases 34
   b) Pressure of gases 34
   c) Pressure of gases dissolved in water 34
   d) Pressure-volume relationship (Law of Boyle) 34
   e) Temperature-gas volume relationship (Law of Gay-Lussac or law of Charles) 34
   f) Pressure of gas vapours 34
   g) Solubility of gases in water (Law of Henry) 34
   h) Partial gas pressure (Law of Dalton) 35
   i) Diffusion of gases through liquids 36
   j) Diffusion coefficient 36
   k) Diffusion of gases through tissues 37

2. Acids, bases, buffer systems

1. Introduction 38
2. The proton theory of Brønsted-Lowry 38
3. The law of mass action 39
4. Strength of acids and bases 40
5. Neutrality, acidity and alkalinity 42
6. Polyacids or polyprotic acids 43
7. The Henderson-Hasselbalch relation 43
8. Buffer solutions 45
9. Actual acidity, titatrable acidity, buffer bases 46
10. Modes of expressing acid-base balance 47
11. Complex biologic acid-base systems 48

3. Acid-base homeostasis

1. Introduction 50
2. The acid-base reaction of the organism 51
   a) In extracellular fluid 51
   b) In intracellular fluid 51
   c) In pathologic conditions 52
   d) In some limited compartments of the body 53
3. Production of acids in the body 53
   a) Under physiologic conditions 53
   b) Under pathologic conditions 56
4. Intervention of the endocrine glands in the acid-base balance 56
   a) Pancreas 56
   b) Adrenocortex 56
   c) Parathyroid glands 56
   d) Other hormones 57
5. The role of the digestive tract and annex glands in the acid-base balance 57
   a) Gastric secretion 57
   b) Pancreatic, biliary and intestinal secretion 58
   c) Elimination of actual or potential bases in the stools 58
   d) The role of the liver 58

4. The buffer systems of the body

1. Introduction 60
2. Buffer action and buffer value 61
3. Mixt buffer system solutions 62
4. The buffering of acids and bases in the body 63
5. Extracellular buffer systems 65
   a) Bicarbonate system (H_2CO_3/HCO_3^-) 66
   b) Phosphate system ($H_2PO_4^-/HPO_4^-$) 66
   c) Proteins 66
   d) Hemoglobin 67
6. Intracellular buffer systems 67
7. Bicarbonate as a buffer system 68
8. Proteins as buffer system 71
9. Hemoglobin as buffer system 73

5. Role of the lung in acid-base homeostasis

1. Introduction 75
2. Composition of alveolar air 75

3. Functional parameters of respiration 77
4. Structures involved in the regulation of respiration..... 78
5. Chemical regulation of respiration..... 79

a) Role of CO_2 80
b) Role of blood pH 81
c) Role of pO_2 82
d) Role of HCO_3^- 82
e) Simultaneous changes 83

6. CO_2 transport from the tissues to the lungs..... 83
7. Interference of O_2 and CO_2 transport by hemoglobin 86
8. Respiratory compensation of metabolic acidosis and alkalosis..... 87

a) Metabolic acidosis 88
b) Metabolic alkalosis..... 88

6. Renal regulation of acid-base balance

1. Introduction 90
2. Elimination of H^+ ions 90
3. Role of carbon anhydrase 92
4. Bicarbonate reabsorption 92
5. Factors influencing bicarbonate reabsorption 94
6. Elimination of H^+ with urinary buffers..... 95
7. Elimination of H^+ ions in the form of titratable acidity 97
8. Elimination of H^+ ions in the form of NH_4^+..... 98
9. Role of NH_3 in the production of ammonia 100
10. The renal sources of NH_3..... 101
11. Enzymes involved in the formation of NH_3 103
12. The mechanism and topography of urinary acidification 105
13. Renal metabolic adjustments in acid-base imbalance 107

7. The effects of acid-base imbalance

1. Introduction 109
2. Influence of pH on enzymatic activity..... 110
3. Influence of pH on cellular metabolism..... 111
4. Influence of pH on myocardial contractility..... 112
5. Relationship of pH with electrical phenomena and myocardial excitability 113
6. Influence of acid-base disturbances upon the blood vessels..... 114
7. Influence of the acid-base balance upon the nervous system..... 116

8. Influence of H^+ ion concentrations on oxyhemoglobin dissociation curve 117
9. Influence of H^+ ion concentrations on electrolyte metabolism 119

8. Potassium metabolism and acid-base balance

1. Introduction 121
2. Total potassium amounts and their distribution in the body 121
3. Role of potassium in the body 123
4. Potassium balance in the body 124
5. Potassium elimination and acid-base balance 126
6. Plasma potassium concentration in terms of the acid-base balance 127
7. Control of potassium homeostasis 130
8. Hyperpotassemia 130
9. Hypopotassemia 133

9. Acid-base balance investigations

1. Introduction 139
2. Terms used in acid-base balance investigations 140
3. Fundamental parameters defining the acid-base balance 141
4. Determination of the pH of a biologic fluid 142
5. Plasma bicarbonate [HCO_3^-] or „alkaline reserve“ 146
6. Partial CO_2 pressure 148
7. The concept of buffer bases and excess bases 149
8. ASTRUP investigations 153
9. pH — bicarbonate diagram 156
10. pH — log pCO_2 diagram 158
11. Computerized diagnosis of acid-base disturbances 159
12. Withdrawal of blood for acid-base investigations 160

Part two

10. Definition and classification of acid-base disturbances

1. Introduction 165
2. Definition criteria of acid-base disturbances 165

3. Acidosis and alkalosis, acidemia and alkalemia 167
4. Simple and mixt acid-base disturbances 168
5. Compensated, decompensated and uncompensated acid-base disturbances 169
6. Acid-base disturbances of metabolic origin (non-respiratory) 172
a) Metabolic acidosis 172
b) Metabolic alkalosis 172
7. Acid-base disturbances of respiratory origin (gaseous) 172
a) Respiratory acidosis 172
b) Respiratory alkalosis 173
8. Classification of acid-base disturbances in terms of their degree of severity 173

11. Non-diabetic, non-renal and non-lactic metabolic acidosis

1. Introduction 175
2. Non-diabetic ketoacidosis 175
a) Fasting ketoacidosis 177
b) Ketoacidosis of the neonate 179
c) Acetonemia vomiting in children 179
d) Intractable vomiting 179
e) Ketoacidosis in stress 179
f) Alcoholic ketoacidosis 179
g) Hypoglycemic ketosis 180
h) Inborn metabolism errors 180
3. Metabolic acidosis in intoxications 180
a) Ammonium chloride intoxication or overdosage 180
b) Methyl alcohol (methanol) intoxication 181
c) Ethylene glycol (antigel) intoxication 182
d) Intoxication with salicylates 182
4. Metabolic acidosis in parenteral alimentation 184
5. Acidosis in transfusions with stored blood 185
6. Acidosis in base losses 186
a) Acidosis in diarrhea 186
b) Digestive fistulas 186
c) Ureterosigmoidostomy 186
7. Dilution acidosis 187

8. The metabolic acidosis of inborn metabolism errors 187
a) Carbohydrate metabolism disturbances 187
b) Lipid metabolism disturbances 189
c) Amino acid metabolism disturbances 189
9. Principles of treatment in metabolic acidosis 192

12. Diabetic ketoacidosis

1. Introduction 196
2. Classification of diabetic ketoacidosis 196
3. The precipitating causes of ketoacidosis 198
4. Clinical picture of ketoacidosis 199
5. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis 200
6. Ketogenesis in decompensated diabetes mellitus 202
7. Metabolic acidosis in decompensated diabetes mellitus 205
8. The biochemical picture of ketoacidosis 207
9. Potassium metabolism in diabetic ketoacidosis 209
10. Insulin treatment in diabetic ketoacidosis 211
11. Water, electrolyte and buffer replacement 215
12. Role of glucose solutions in the treatment of ketoacidosis 218
13. Practical management in severe ketoacidosis 221
14. Complications and prognosis of diabetic ketoacidosis 222

13. Lactic acidosis

1. Introduction 224
2. Biochemical significance of lactate 225
3. Lactic acid production in the body 227
4. Lactate utilization and elimination 228
5. Determination and normal values of lactate and pyruvate 230
6. Definition of hyperlactatemia and lactate acidosis 231
7. Classification of lactic acidosis 232
8. Non-diabetic lactic acidosis 233
a) Acute stress with shock 234
b) Acute diseases and cirrhosis of the liver 234
c) Alcoholic intoxication 234
d) Leukemia and other neoplasias 235
e) Congenital enzymopathies 235
f) Essential lactic acidosis 235
9. Diabetic lactic acidosis 236

10. Clinical picture of lactic acidosis 237
11. Biologic picture of lactic acidosis 238
12. Evolution, complications, prognosis 239
13. Treatment of lactic acidosis 239

14. Metabolic acidosis in chronic renal failure

1. Introduction 242
2. Frequency 243
3. Clinical manifestations 247
4. Modification of the acid-base parameters 248
5. Acidosis and the renal function 249
6. Mechanism of onset of acidosis in chronic renal failure 251
7. Treatment of acidosis in renal failure 254

15. Tubular renal acidosis

1. Introduction 256
2. Classification 258
3. Diagnosis of tubular renal acidosis 260
4. Primary distal tubular acidosis (type I) 262
5. Primary proximal simple tubular acidosis (type II) 265
6. Primary proximal tubular acidosis with complex tubular transport disturbances 266

a) Fanconi syndrome 266
b) Lowe syndrome 267
c) Lignac syndrome 267
d) Wilson disease 268

7. Secondary tubular acidosis (proximal and distal)] 268

a) Toxic causes 268
b) Tubular lesions in renal diseases 269
c) Immune tubular lesions 269
d) Metabolic causes 269
e) Other causes 269

8. Functional tubular acidosis (proximal and distal) 270

a) Hyperparathyroidism 270
b) Adrenocortical insufficiency 270
c) Hypopotassemia 271
d) Prolonged fasting 271
e) Transient acidosis of the neonate 271

16. Respiratory acidosis

1. Introduction 273
2. Respiratory failure 273
3. Causes of alveolar hyperventilation 275
   a) Pulmonary diseases 276
   b) Diseases of the thoracic cage 276
   c) Alteration of the central mechanism 277
   d) Interception of nervous and neuromuscular conduction 278
4. Mechanism of acidosis in respiratory failure 279
5. Renal compensation of chronic respiratory acidosis 281
6. Respiratory control of gaseous acidosis 284
7. Biologic picture of patients with chronic respiratory acidosis 285
8. Pathophysiology of the clinical picture 287
9. Treatment of acidosis in chronic respiratory failure 289

17. Respiratory alkalosis

1. Introduction 291
2. Hyperventilation 292
3. The causes of hyperventilation and of respiratory alkalosis 293
   a) Hyperventilation in hypoxemia of pulmonary origin 294
   b) Hypoventilation in hypoxemia of pulmonary origin 296
   c) Hyperventilation in metabolic acidosis 299
   d) Hyperventilation of central origin 300
   e) Induced hyperventilation 301
4. Pathophysiology of alkalosis in alveolar hyperventilation 302
   a) Ionic exchanges between the intra- and extracellular spaces 302
   b) Lactic acid hyperproduction 303
   c) Increased renal elimination of HCO_3^- 303
5. Biologic picture of respiratory alkalosis 304
6. Clinical picture of respiratory alkalosis 306
7. Treatment of respiratory alkalosis 308

18. Metabolic alkalosis

1. Introduction 309
2. Regulation mechanisms interfering in metabolic alkalosis 309
   a) Immediate regulation 310
   b) Renal regulation 310
   c) Respiratory regulation 312

3. Etiopathological classification of metabolic alkalosis 313
4. Metabolic alkalosis due to excessive exogenous supply of bases 314
a) Ingestion of alkalis 314
b) Intravencus perfusion of alkalis 314
c) Plasma transfusion, blood transfusion 315
d) Extrarenal dialysis 315
5. Metabolic alkalosis due to increased supply of bases of endogenous origin 315
a) Osteolytic diseases 315
b) Rapid correction of respiratory acidosis 315
c) Postacidotic metabclic alkalcsis 316
6. Metabolic alkalosis due to increased renal production of HCO_3^- 316
a) Mineralccorticosteroid excess 316
b) Potassium depletion 317
7. Metabolic alkalosis due to H^+ ion losses 319
a) Vomiting 320
b) Gastric aspiration 322
8. Metabolic alkalosis due to contraction of the extracellular space 322
a) Diuretic treatment 322
b) Other hypertonic dehydrations 323
9. Pathophysiology of the clinical and biologic picture 324
10. Treatment of metabolic alkalosis 327
Annex 1 330
Annex 2 331
Bibliography 333
Index 397
Summary 407
Contents 439

Coli de tipar : 28. Tirajul : 3400 ex. Bun de tipar : 15.08.1978

Tiparul executat sub comanda
nr. 1846
Intreprinderea poligrafica
„13 Decembrie 1918",
str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97
București,
Republica Socialistă România